DARSTELLUNG, EIGENSCHAFTEN UND UMSETZUNGEN VON PHOSPHONSÄUREESTERN MIT AKTIVIERTEN C-H-BINDUNGEN AM PHOSPHOR

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

RUDOLF LAUER
aus Fulda

1978

Marburg/Lahn 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

DARSTELLUNG, EIGENSCHAFTEN UND UMSETZUNGEN VON PHOSPHONSÄUREESTERN MIT AKTIVIERTEN C-H-BINDUNGEN AM PHOSPHOR

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

RUDOLF LAUER

aus Fulda

Marburg/Lahn 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am : 22.11. 1977
Tag der mündlichen Prüfung : 8. 2. 1978
Berichterstatter : Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme
Mitberichterstatter : Prof. Dr. K. Hartke

Meinen Eltern
und
meiner lieben Frau

Die vorliegende Arbeit entstand am
Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie in Marburg/Lahn
auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme.

Für seinen stets gewährten Rat und
seine wohlwollende Unterstützung
möchte ich an dieser Stelle herzlich
danken.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0028

Herrn Dr. R. Matusch sei für seine Hilfe bei der Aufnahme und Auswertung einiger ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren gedankt; ebenfalls der Abteilung 'Kernresonanzspektroskopie' des Chemischen Institutes in Marburg für die Anfertigung der 100 MHz-NMR-Spektren und deren Phosphorentkopplung.

Herrn Dr. M. Hilp danke ich für die rasche und sorgfältige Durchführung der Elementaranalysen und Herrn Dr. G. Schaden für die Anfertigung und Auswertung einiger Massenspektren.

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Darstellung von Phosphonsäuren und Phosphonsäureestern	2
2.1.	Gewinnung der Ester durch Michaelis-Arbuzov-Reaktion	3
2.2.	Gewinnung der Ester durch Michaelis-Becker-Reaktion	4
3.	Herstellung der Ausgangsverbindungen	5
3.1.	Phosphonsäureester mit aktivierten Methylengruppen und deren Reaktionsverhalten	5
3.2.	In α-Stellung substituierte Phosphonsäureester	13
3.2.1.	Darstellung durch Alkylieren	13
3.2.2.	Darstellung durch Michaelis-Arbuzov-Reaktion	15
3.2.3.	Eigenschaften dieser Verbindung	16
3.3.	Problemstellung	19
3.4.	Spektrendiskussion	20
4.	Darstellung der Alkalisalze	30
5.	Umsetzungsversuche der Ester 11 - 14	31
5.1.	Umsetzungsversuche mit Iminiumsalzen in heterogener Phase	31
5.2.	Umsetzungsversuche mit α-halogenierten Ethern	37

Seite

6. Umsetzungsversuche der Phosphonester 21 und 22 37

6.1. Umsetzung mit α-halogenierten Ethern 38

6.1.1. Umsetzung des Phosphonesters 21 mit Chlormethyl-methylether (40) 38

6.1.2. Umsetzungsversuche der Phosphonester 21 und 22 mit Chlormethyl-benzylether 40

6.1.3. Spektrendiskussion 40

6.2. Umsetzung der Phosphonester 21 und 22 mit α-halogenierten Thioethern 43

6.2.1. Umsetzung mit Chlormethyl-methylsulfid (41) 43

6.2.2. Umsetzung mit Chlormethyl-benzylsulfid (42) 44

6.2.3. Oxidationsversuch 45

6.2.4. Spektrendiskussion 45

6.3. Umsetzungen der in α-Stellung substituierten Phosphonester mit Iminiumsalz in Ether und Acetonitril 49

6.3.1. Umsetzung mit N-Chlordimethylamin (28) 52

6.3.2. Spektrendiskussion 53

6.3.3. Überführung in die Salze 48 und 50 57

6.3.4. Umsetzung mit N-Chlormethyl-piperidin (51) 60

6.3.5. Überführung in das Pikrylsulfonat 55 61

6.3.6. Spektrendiskussion von 54 und 55 61

6.3.7. Umsetzung mit N-Chlormethyl-morpholin (52) 63

6.3.8. Umsetzung mit N-Chlormethyl-pyrrolidin (53) 64

6.3.9. Versuche zur Herstellung weiterer Salze 65

		Seite
6.3.10.	Verseifungsreaktionen der Verbindungen 46, 54, 56 und 58	66
7.	Umsetzungsversuche anderer Phosphonester	67
8.	Umsetzungsversuche mit den Phosphonsäureestern 11 - 14 nach Mannich	69
8.1.	Versuche mit in α-Stellung nicht substituierten Phosphonverbindungen in ethanolischer Lösung	72
8.2.	Umsetzungsversuche in ethanolischer Lösung unter Bindung des Kondensationswassers	73
8.3.	Einflüsse durch Lösungsmittel	73
8.4.	Umsetzungsversuche mit Aminhydrochloriden	74
9.	Versuche mit in α-Stellung alkylierten Phosphonestern	76
9.1.	Kondensation am Wasserabscheider	77
9.2.	Herstellung der Verbindungen	78
10.	Zusammenfassung	84
	Literaturverzeichnis	121

Experimenteller Teil

	Seite
Allgemeine Bemerkungen	89
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von in α-Stellung alkylierten Phosphonsäureestern mit α-halogenierten Ethern oder -Thioethern	92
Methyl-1-(2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphono-propan)ether 36	94
Methyl-1-(2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphono-propan)sulfid 37	96
Methyl-1-(2-methoxicarbonyl-2-di-methylphosphono-propan)sulfid 38	97
Benzyl-1-(2-methoxicarbonyl-2-di-methylphosphono-propan)sulfid 39	98
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Gewinnung der ß-Aminophosphonester	100
A. Durch Umsetzen mit Iminiumsalzen	100
B. Durch α-Aminoalkylierung nach Mannich	101
1-Dimethylamino-2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphono-propan (46)	101
A. Durch Umsetzung mit α-halogeniertem Amin	101
B. Nach Mannich	102
Pikrylsulfonat (48)	104
Methoiodid (50)	105
Verseifung von 46	107
1-Diethylamino-2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphono-propan 73	108

Seite

Nach Mannich 108

Säulenchromatographische Reinigung 108

1-Dimethylamino-2-cyano-2-di-ethylphosphono-propan 74 110

Nach Mannich 110

1-Piperidino-2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphono-propan 54 112

A. Durch Umsetzen mit α-halogeniertem Amin 112

B. Nach Mannich 113

Pikrylsulfonat (55) 114

1-Morpholino-2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphono-propan 56 115

A. Durch Umsetzen mit α-halogeniertem Amin 115

B. Nach Mannich 116

1-Pyrrolidino-2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphono-propan 58 118

A. Durch Umsetzung mit α-halogeniertem Amin 118

B. Nach Mannich 119

Theoretischer Teil

1. Einleitung

Organische Phosphorverbindungen haben in den letzten Jahrzehnten steigendes Interesse auf den verschiedensten Gebieten gefunden. Viele zeigen gegenüber dem Warmblüterorganismus nur geringe Toxizität, aber eine sehr viel größere gegenüber Pflanzen und niederen Lebewesen. Deshalb werden sie als Herbizide, Entlaubungsmittel und Pestizide verwandt. Die hochtoxische Wirkung einiger Phosphorsäureester und Aminophosphonester für den Menschen beruht auf Hemmung der Cholinesterase.

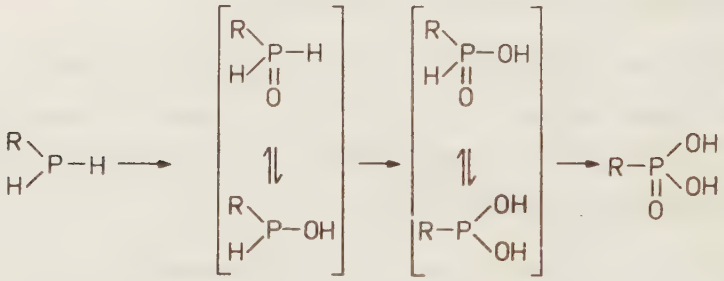
Die Fähigkeit der Aminoalkanphosphonsäuren, mit vielen Metallionen Chelatkomplexe zu bilden, die - auch in sauren Lösungen - stabiler als die Carboxyanalogen sind, hat zu Therapieversuchen bei Schwermetallvergiftungen geführt [1].

Biologisch interessiert die strukturelle Verwandtschaft mit Aminosäuren. Anfang der fünfziger Jahre ist bekannt geworden, daß Aminomethylphosphonsäure den Einbau des Methionins in Eiweißmolekeln hemmt [2].

Aminoalkanphosphonate werden im großen Stil in der kunststoffverarbeitenden Industrie als Stabilisatoren mit feuerhemmender Wirkung verwandt, die außerdem statische Aufladung von Kunstfasern mindern. Ferner dienen sie nicht nur als Antioxidantien und Stabilisatoren bei Schmierölherstellern, sondern auch in der pharmazeutisch-kosmetischen Industrie. Dort schätzt man sie auch als Emulgatoren, Detergentien, Feuchthaltemittel und Bakteriostatika [3].

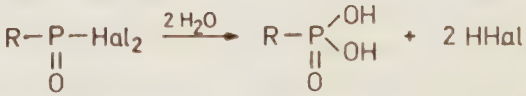
2. Darstellung von Phosphonsäuren und Phosphonsäureestern

Zur Darstellung der Phosphonsäuren gibt es zahlreiche Methoden [4,7]. Primäre Phosphine (1) werden bereits durch Luftsauerstoff zu primären Phosphinoxiden (2) oxidiert, welche dann mit einem stärkeren Oxidationsmittel (Wasserstoffperoxid, Salpetersäure) über die phosphonige Säure (3) zur Phosphonsäure (4) umgewandelt werden.



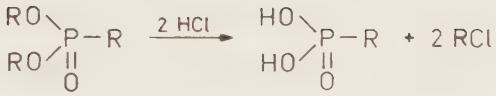
1 2 3 4

Besser wird man wohl die Phosphonsäuredihalogenide (5) hydrolysieren,



5 4

oder die Ester (6) verseifen, die durch Alkoholyse der Dihalogenide zugänglich sind.

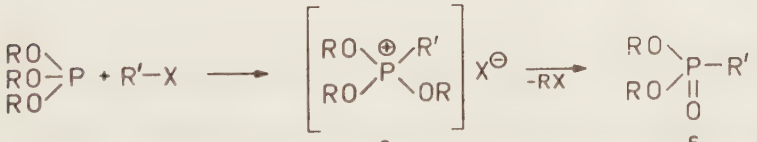


6 4

Besondere Bedeutung zur Gewinnung von Phosphonsäureestern haben aber die Michaelis-Arbuzov-Reaktion der Trialkylphosphite (7) und die Michaelis-Becker-Reaktion ausgehend von Dialkylphosphiten (9).

2.1. Gewinnung der Ester durch Michaelis-Arbuzov-Reaktion.

Unter Einfluß von Alkylierungsmitteln erfolgt hier eine Umwandlung von Trialkylphosphiten zu Monoalkyl-phosphonsäure-di-alkylestern.



7 8 6

R

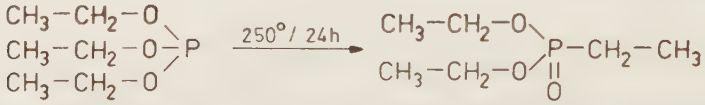
7a = C_2H_5

7b = CH_3

Als instabiles Zwischenprodukt bildet sich das Phosphoniumsalz (8), das durch Abspaltung von Halogenalkyl zu 6 stabilisiert wird. Die Intermediärprodukte konnten nur selten isoliert werden; dennoch wird aufgrund spektroskopischer Befunde

ein Zwei-Stufen-Mechanismus postuliert [5,6]. Die Anwendung dieser sog. Michaelis-Arbuzov-Reaktion ist mannigfach [4,7].

An dieser Stelle scheint mir die Tatsache erwähnenswert, daß Trialkylphosphite beim Erhitzen oder Destillieren selbst alkylierende Eigenschaften aufweisen. So verläuft die Isomerisierung des Phosphorigsäure-tri-ethylesters (7a) zum Ethyl-phosphonsäure-di-alkylester (6a) innerhalb von 24 Stunden bei 250° C zu 70 % [8].

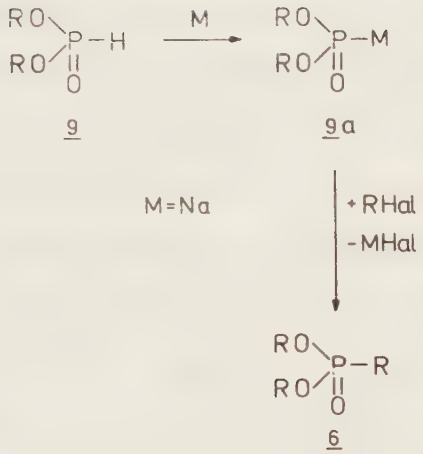


7a 6a

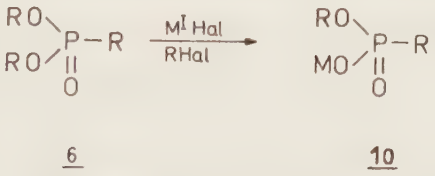
Durch Zugabe katalytischer Mengen Ethyliodids oder Natriumiodids läßt sich diese Reaktion vervollständigen.

2.2. Gewinnung der Ester durch Michaelis-Becker-Reaktion

Die freien Ester (9) reagieren nur in seltenen Fällen. Zweckmäßigerweise verwendet man die Alkalisalze der Phosphorigsäure-di-alkylester (9a) in Kohlenwasserstoffen, etherischen oder alkoholischen Lösungen. Diese Variante ist vor allem bei steigender Kettenlänge der eingesetzten Alkylhalogenide der Michaelis-Arbuzov-Reaktion überlegen.



Das entstehende Metallhalogenid ist vor der Destillation sorgfältig abzutrennen, da beim Erhitzen oder Destillieren Phosphonsäuremonoalkylester (10) entstehen können.

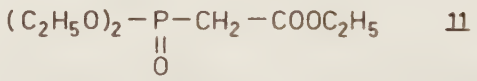


3. Herstellung der Ausgangsverbindungen

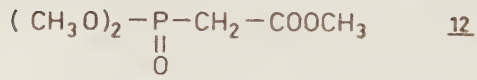
3.1. Phosphonsäureester mit aktivierten Methylengruppen und deren Reaktionsverhalten

Mein Interesse galt nun Phosphonsäureestern, die durch acidifizierende Substituenten aktive Methylengruppen am Phosphor gebunden haben und damit durch elektrophile Agentien substi-

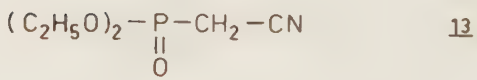
tuierbar sind. Als solche boten sich Alkoxicarbonylmethylphosphonester, Cyanomethylphosphonester und Acylmethylphosphonester an, seit langem bekannte Verbindungstypen. Für meine ersten Untersuchungen stellte ich daher den Ethoxicarbonylmethyl-phosphonsäure-di-ethylester (11) , den Methoxicarbonylmethyl-phosphonsäure-di-methylester (12), den Cyanomethyl-phosphonsäure-di-ethylester (13), den 2-Oxo-propyl-phosphonsäure-di-ethylester (14) und für spektroskopische Untersuchungen den Methoxicarbonylmethyl-phosphonsäure-di-ethylester (15) her.



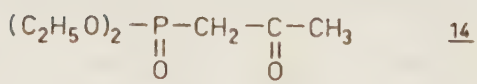
11



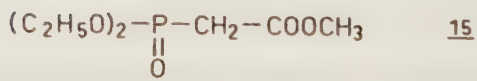
12



13



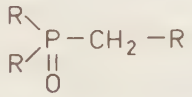
14



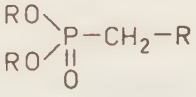
15

Die Acidität einer zwischen Phosphon- und Carbonyl- bzw. Nitril-Funktion gelegenen Methylengruppe stellten bereits A.E. Arbuzov und A.A. Dunin fest [9]. Aus Nitrierungsversuchen von F. Challenger und I.F. Wilkinson [10] an Triphenylphosphinoxiden geht hervor, daß sich die R_2PO-Gruppe metadirigierend verhält und Elektronen aufgrund induktiver und mesomerer Effekte anzuziehen ver-

mag. Horner und Mitarbeiter [11] übertrugen diese Feststellung auf aliphatische Phosphorverbindungen und folgerten, daß auch die Methylengruppe in Phosphinoxiden 16 und Phosphonsäureestern 11 - 15 des Typus

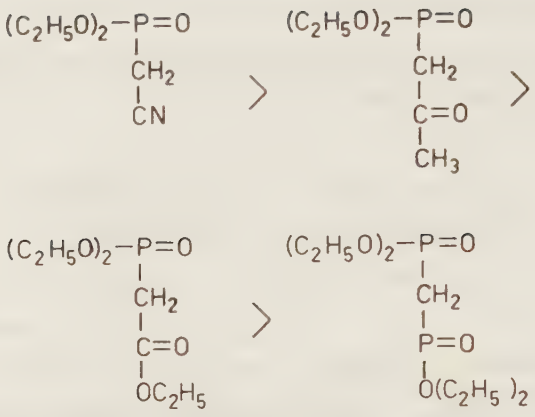


16

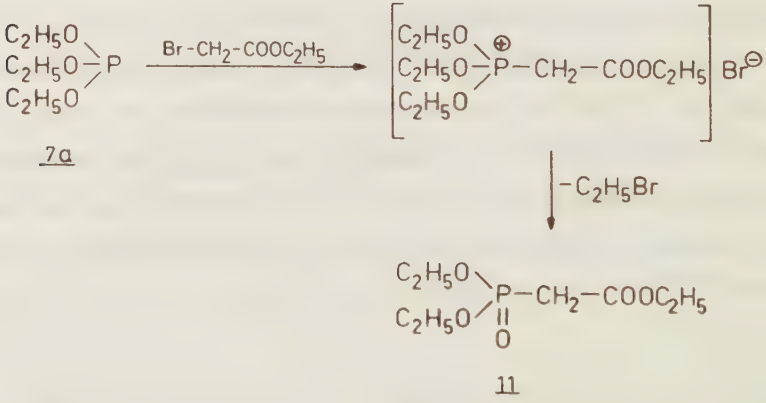


11 – 15

acide sein müßten. Die quantitative Bestimmung des aktiven Wasserstoffes in einer Reihe von Phosphonestern nach einer modifizierten Zerewitinoff-Methode, von Dombrovskii und Grinev [12] vorgenommen, bestätigte den acidifizierenden Einfluß der R_2PO-Gruppe. Zum andern wird die Reaktivität einer phosphonesterständigen Methylengruppe in starkem Maße von den Elektronenacceptoreigenschaften des Zweitsubstituenten geprägt. Dieses lehrt ein Vergleich der jeweiligen Hammet-Substituenten-Konstanten [13]. So ist von den Wasserstoffatomen der Methylengruppe in den ausgewählten Phosphonestern 11-15 eine bedeutende Aktivität zu erwarten, wie dies die aus Kondensationsreaktionen mit Aldehyden abgeleitete, relative Reaktivitätsreihe nach Pudovik [9,14] bestätigt:



Ethoxicarbonylmethyl-phosphonsäure-di-ethylester (11) wurde von Arbuzov und Dunin aus Triethylphosphit (7a) und Bromessigsäureethylester hergestellt [15].

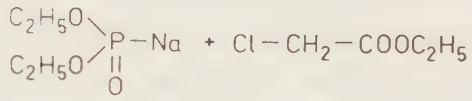


7a

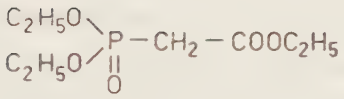
11

Diese Michaelis-Arbuzov-Reaktion [+] schien für mein Vorhaben geeigneter zu sein als die von Nylen [16] angewandte Methode nach Michaelis-Becker, da die benötigten Verbindungen präparativ

einfacher zugänglich sind. Nylen stellte, um zu Ethoxicarbonyl-methyl-phosphonsäure-di-ethylester (11) zu gelangen, das Natriumsalz des Dethylphosphits (9a) dar und setzte es mit Chloressigsäureethylester um.



9a

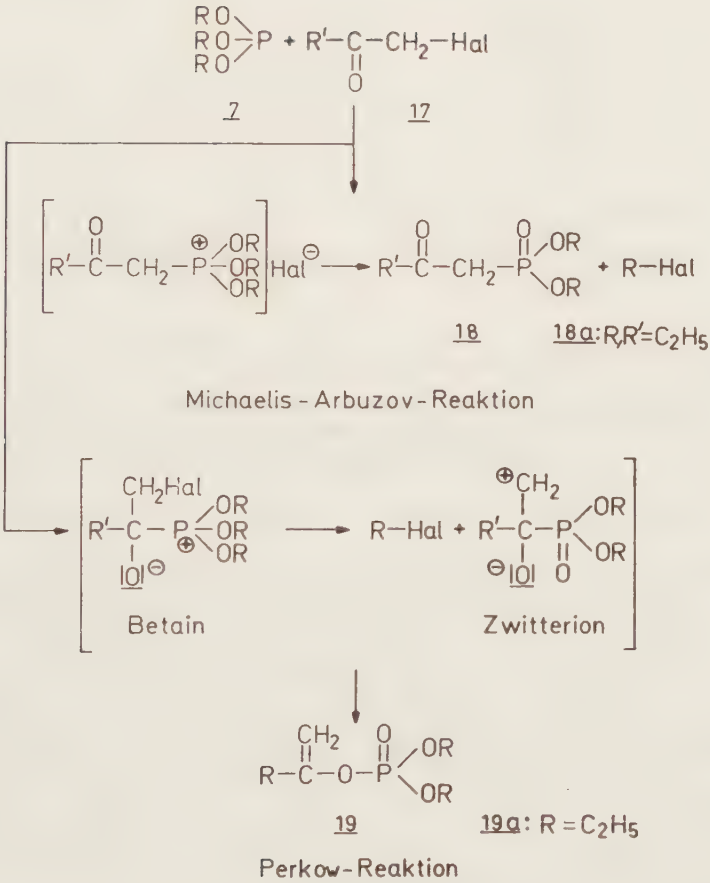


11

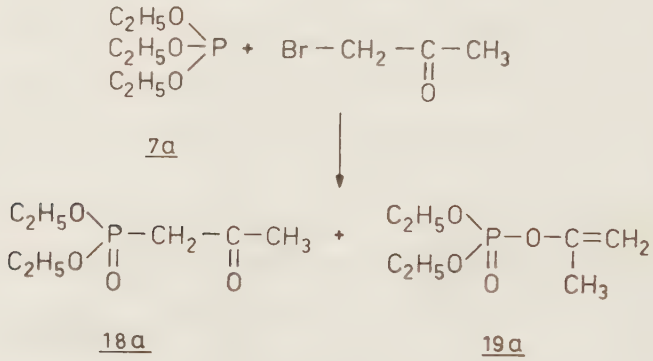
+) Michaelis, Karl, Arnold, August (1847 - 1916)
1880 - 90 o. Prof. für allgem. u. organ. Chem. an der Technischen Hochschule Aachen, seit 1890 Prof. d. Chemie u. Pharmazie an der Universität Rostock. Arbeitsgebiete u.a. organ. Phosphor-, Arsen-, Antimon- und Wismutverbindungen, beschrieb 1881 Arsenobenzol (Grundgerüst des Salvarsans). [66]

Arbuzov, Aleksandr, Erminingel'dovič, geb. 11. 9. 1877, hochdekorierter sowjetischer Wissenschaftler, 1929 - 49 Direktor des Butlerov-Institutes, Universität Kazan'; 1930 - 62 o. Prof. am Chem.-Technol. Inst.'A.M. Kirov', Kazan'; ab 1945 Direktor d. Arbuzov-Inst. f. Chemie, 1945-62 Vorsitzender d. Präsidiums, Filiale Kazan' d. Akad. Wiss. UdSSR; vermutlich Schüler von Michaelis.

So ist auch der für meine Untersuchungen benötigte Cyanomethylphosphonsäure-di-ethylester (13) aus Triethylphosphit (7a) und Chloracetonitril nach Michaelis-Arbuzov zugänglich. Er wurde zuerst 1952 von Dawson und Burger [17] dargestellt. Ich übernahm die etwas veränderte Version nach Stilz und Pommer [18]. A.E. Arbuzov und A.J. Razumov erhielten 1934 Diethoxiphosphonoacetophenon aus Triethylphosphit (7a) und ω-Bromacetophenon [19]. Im Verlauf weiterer Arbeiten glaubten Razumov und Petrov [20] bei der Reaktion zwischen Bromaceton und Triethylphosphit (7a) zwei tautomere Formen des Diethoxiphosphonacetons (14) zu erhalten. Später zeigten Perkow [21], Pudovik [22,23], Allen und Jonson [24], daß die Reaktion von α-Halogencarbonyl-Verbindungen (17) mit Phosphorigsäure-trialkylestern (7) auf zweierlei Weise erfolgen kann. Entweder entstehen unter Eliminierung des Halogenatoms die ß-Oxo-alkylphosphonsäure-di-alkylester (18) in einer normalen Michaelis-Arbuzov-Reaktion, oder es erfolgt unter Aufrichtung der Carbonyl-Doppelbindung des Ketons eine Addition zum Betain, welches sich unter Abspaltung von Halogenalkyl über das Zwitterion zum Phosphorsäure-di-alkyl-vinylester (19) umlagert [25,26].


7
17
18
18a: R,R' = C2H5
Michaelis - Arbuzov - Reaktion
Betain
Zwitterion
19
19a: R = C2H5
Perkow-Reaktion

So bildet sich aus Triethylphosphit (7a) und Bromaceton Diethylphosphonaceton (18a), 2-Propen-phosphonsäure-di-ethylester (19a) oder Mischungen beider Verbindungen.



7a

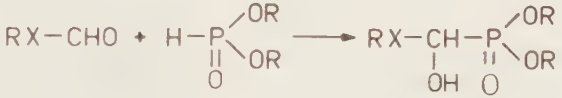
18a

19a

Inwiefern die eine oder andere Reaktion den Vorrang hat, hängt ab von der Art des Halogens (Chlor, Brom, Jod), der Stellung des Halogens (primär, sekundär, tertiär), der Anzahl der Halogenatome am selben Kohlenstoff, der Temperatur und dem Lösungsmittel. Während α-Chlorcarbonylverbindungen mit den Phosphonsäure-trialkylestern meist Phosphorsäurevinylester bilden, setzt sich bei der entsprechenden Brom- oder Jodverbindung die Tendenz zur normalen Michaelis-Arbuzov-Reaktion durch. Der Reaktionsverlauf ist von der Wahl des Lösungsmittels insofern abhängig, als bei hohen Temperaturen ebenfalls letztere begünstigt, bei niederen aber benachteiligt wird.

Im Gegensatz zu den α-Halogen-carbonylverbindungen folgen die α-Halogen-ester, von wenigen Ausnahmen abgesehen, der Michaelis-Arbuzov-Reaktion.

Bei den Di-alkyl-phosphonsäureestern (9) tritt mit Aldehyden und Ketonen die Carbonyl-Gruppe in Reaktion, und es bilden sich ß-halogenierte α-Hydroxialkyl-phosphonsäure-di-alkyl-ester (20) der allgemeinen Formel



9 20

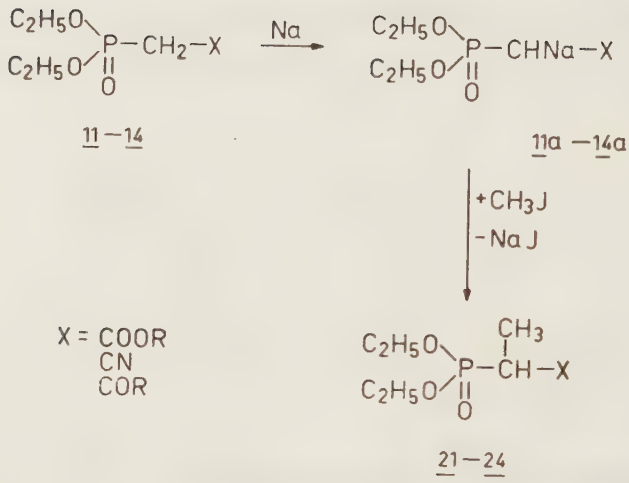
R = Alkyl
X = Halogen

Die Natriumsalze der Phosphono-di-alkylester reagieren mit α-Halogencarbonyl-Verbindungen anormal, und man gelangt zu keinen definierten oder zu unreinen Produkten.

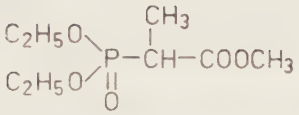
3.2. In α-Stellung substituierte Phosphonsäureester

3.2.1. Darstellung durch Alkylieren

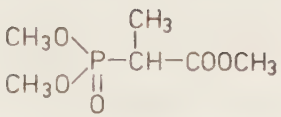
Die Verbindungen 11-14 lassen sich ohne Schwierigkeiten nach den einschlägigen Vorschriften [25,27-30] herstellen. Ihre Carbanionbildung ist von Arbuzov und Dunin [9,31,32] ausgenutzt worden, um u.a. in α-Stellung alkylierte Produkte zu gewinnen:



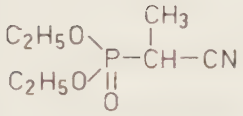
Obwohl diese bereits von verschiedenen Autoren beschrieben worden sind, machte es Schwierigkeiten, sie analysenrein zu erhalten. Ich stellte nach obigem Formelschema durch Alkylieren über das Natrium- bzw. Kaliumsalz den 1-Methoxicarbonyl-ethyl-1-phosphonsäure-di-ethylester (21) bzw. 1-Methoxicarbonyl-ethyl-phosphonsäure-di-methylester (22), den 1-Cyanoethyl-1-phosphonsäure-di-ethylester (23) und den 1-Oxo-1-phenylpropyl-2-phosphonsäure-di-ethylester (24) nach der von Kosolapoff und Powell [33] angegebenen Methode her.



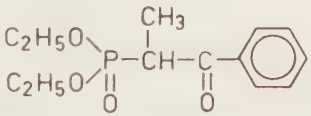
21



22



23

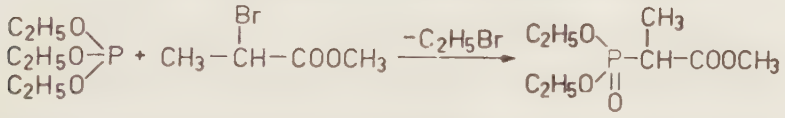


24

Hierbei erwies sich die Darstellung über das Kaliumsalz bezüglich der Ausbeute als vorteilhafter. Das Gelingen der Umsetzung setzt die Verwendung gut getrockneter Lösungsmittel voraus, da das hygroskopische Kaliumsalz des Phosphonesters sonst nicht mit dem Alkylhalogenid reagiert.

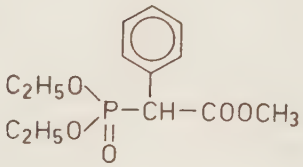
3.2.2. Darstellung durch Michaelis-Arbuzov-Reaktion

Eleganter ist die von Coover, Call und Dickey [34] oder von Harding und Tseng [35] angegebene Methode aus Triethylphosphit (7a) und 2-Brompropionsäuremethylestern, eine Michaelis-Arbuzov-Reaktion.



7a 21

In Anlehnung an diese Vorschrift gewann ich die Verbindungen 21 - 24 und den 1-Methoxicarbonyl-1-phenyl-methyl-1-phosphonsäure-di-ethylester (25).



25

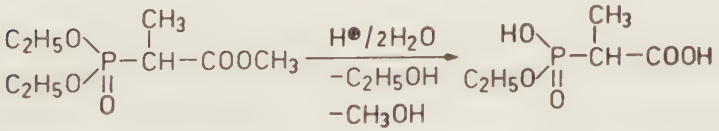
Als vorteilhaft erwies es sich, den 2-Brompropionsäureester zu dem auf 120 - 130° C vorgewärmten Triethylphosphit zuzutropfen, 9 Stunden lang unter Rückfluß zu erhitzen und dann möglichst schnell abzudestillieren. Dem Destillationsvorgang ist besondere Aufmerksamkeit zu widmen, da die Reaktionsprodukte schlecht reproduzierbare Siedepunkte aufweisen, wie auch die unterschiedlichen Angaben der früheren Bearbeiter zeigen. Meist fing ich 2-3 Fraktionen auf, deren Siedepunkte dicht beieinander lagen, ermittelte durch C-H-Bestimmung und ^{1}H-NMR-Spektren die beste Fraktion und benutzte diese für weitere Umsetzungen.

3.2.3. Eigenschaften dieser Verbindung

Die Ergebnisse der Elementaranalyse waren allerdings häufig unbefriedigend, selbst nach wiederholter Destillation oder Verwendung einer Fischer-Spaltrohr-Kolonne HMS 500. Vielmehr

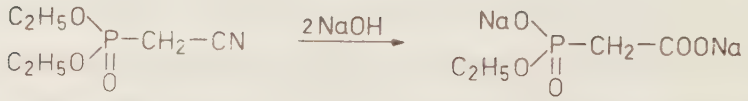
verursachte mehrmalige Destillation eine Verschlechterung der Analysen. Die Werte für Kohlenstoff lagen meist zu tief, die für Wasserstoff zu hoch. Anscheinend nehmen die Substanzen, sobald sie mit Luft in Berührung kommen, begierig Spuren von Wasserdampf auf, denn sie werden beim Einwiegen auf der Analysenwaage laufend schwerer. Möglicherweise würde die Anwendung einer Glovebox hier Abhilfe schaffen können. Ich versuchte, die Beeinträchtigung der Analysenwerte durch Belüften der Destillationsapparatur mit getrocknetem Inertgas, Aufbewahren der Verbindungen über Phosphorpentoxid und schnelles Einwiegen auszuschalten.

Die bisher beschriebenen Verbindungen sind gegenüber hydrolysierenden Agentien recht widerstandsfähig. Sie werden von konzentrierter Mineralsäure nur beim Erhitzen unter Rückfluß, besser im zugeschmolzenen Rohr, hydrolysiert. Bei Anwendung verdünnter Säuren oder Laugen verseift nur eine der beiden phosphorständigen Alkoxi-Gruppen. Natürlich werden die leichter hydrolysierbaren Carbonsäureester- und Nitril-Gruppen verändert. So erhält man aus Verbindung 21 beim Kochen mit verdünnter Salzsäure den Phosphonomonoethylester (26),



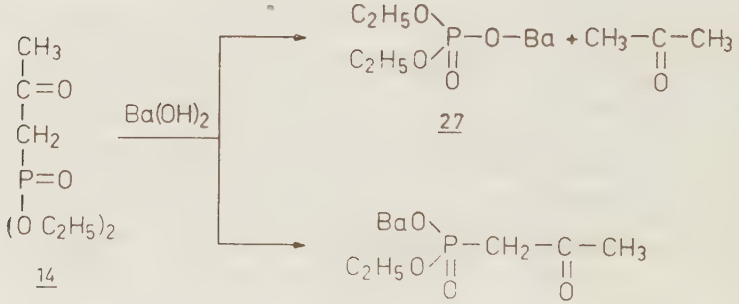
21 26

und beim Erhitzen mit verdünnter Natronlauge entsteht aus 13 das Di-Natriumsalz 13a.



13 13a

Interessanterweise bildet der 2-Oxo-propyl-phosphonester 14 in Analogie zum Acetessigester im Sauren durch vollständige Verseifung Aceton, Alkohol und Phosphorsäure, im Basischen, mit Bariumhydroxid verseift, hingegen aber Aceton und Bariumdiethylphosphat (27) im Gemisch mit dem Bariumsalz 14a des Esters.



14 27 14a

Da ich derartige Verseifungen bereits in der Literatur beschrieben fand [25,16], führte ich sie mit dem Ziel durch, die von mir benützten hygroskopischen Phosphonester auch durch die Elementaranalyse eindeutig zu charakterisieren.

Ich führte alkalische Hydrolysen mit wäßrig-alkoholischer Natronlauge durch und erhielt bereits nach halbstündigem Kochen quantitativ analysenreine Di-Natriumsalze der jeweiligen Phosphonverbindungen. Nur die Phosphorbestimmung nach der Schöniger-Methode bereitete Probleme. Sie bestanden darin, daß beim Verbrennen der Probe anscheinend Polyphosphorsäuren entstehen, die fest an der Glaswendel haften bleiben, von der im Kolben befindlichen Absorptionslösung nicht aufgenommen werden können und sich somit der Analyse entziehen. Durch Anwendung speziell gefertigter Teflonadapter, durch die sich die Platinwendel nach dem Verbrennen in die Absorptionslösung einbringen läßt, waren diese Schwierigkeiten meist zu beheben.

3.3. Problemstellung

Meine Aufgabe war es nun, zu untersuchen, ob sich entsprechende Umsetzungen wie mit Alkylhalogeniden auch mit α-halogenierten Ethern, Thioethern oder Aminen durchführen ließen, die zu ß-Alkoximethyl-, ß-Thiomethyl-, und ß-Dialkylaminomethylphosphonsäureestern führen sollten. Verbindungen dieses Typs sind bisher anscheinend nicht beschrieben. Ihre Darstellung schien von Interesse im Hinblick auf die eingangs erwähnten Verwendungsmöglichkeiten von Phosphonestern. Eine erwartete pharmakologische Wirkung sollte bei geeigneten Firmen getestet werden.

Bevor auf diese Umsetzungen eingegangen wird, sollen aber einige NMR-Spektren vorgenannter Verbindungen erörtert werden. Diesen kommt nämlich zu ihrer Charakterisierung insofern besondere Bedeutung zu, als derartige Phosphonester meist sehr schwierig zu reinigende, im Feinvakuum schlecht destillierbare und nicht kristallisierbare Stoffe sind.

3.4. Spektrendiskussion [36]

Die Verhältnisse sind bei den Phosphonestern 11 - 15 zunächst eindeutig. Am einfachsten durchschaubar sind sie beim Methoxicarbonylmethyl-phosphonsäure-di-methylester (12) [37]. Man sollte zunächst aufgrund der durch den tetraedrischen Bau der Phosphonester-Gruppe bedingten chemischen Äquivalenz der Methoxigruppen für alle Protonen ein Singulett erwarten. Tatsächlich erhält man aber aufgrund der Kopplung der Protonenkerne mit dem ^{31}P (Kernspin I=1/2) eine Aufspaltung der Signale. So findet man für die Protonen der Methylengruppe (a) ein Dublett mit der Kopplungskonstanten J_{PH} = 21,5 Hz bei 3,02 ppm, für die sechs Protonen (c) ein Dublett bei 3,75 ppm, J_{PH} = 11,15 Hz. Zwischen letzterem liegt als Singulett bei 3,67 ppm die Resonanzbande der Protonen von (b) . Eine Kopplung mit dem ^{31}P findet über vier Bindungen hinweg nicht mehr statt.

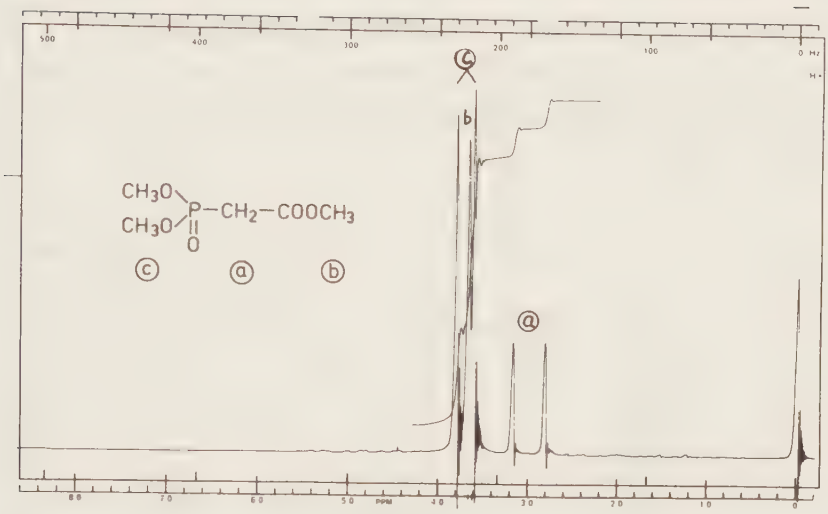


Abb. 1: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 12 (CCl_4)

Bei den Phosphonsäureestern 11 und 13 - 15 sollte man nach Näherung erster Ordnung für die über Sauerstoff an den Phosphor gebundenen sechs Protonen der beiden Ethoximethyl-Gruppen ein Triplett und für die vier Protonen der Methylengruppen ein Quartett erwarten. Am Beispiel der Verbindung 13 läßt sich die Phosphor-Kopplung gut erläutern. Sie wirkt sich sowohl auf die benachbarte Methylengruppe (b) als auch auf die Methylenprotonen (c) der Ethoxigruppen über drei Bindungen hinweg aus. Deshalb erscheint wie bei Verbindung 12 für die beiden Protonen von (b) ein Dublett, δ = 3,04 ppm, J_{PH} = 21,5 Hz. Das durch Phosphorkopplung hervorgerufene Dublett der Protonen der Ethoximethylen-Gruppen (c) , δ = 4,18 ppm, J = 8,7 Hz, wird durch Kopplung

der Protonen der Methylgruppen (a) (J = 7 Hz) zu einem Quartett aufgespalten, so daß insgesamt aus den beiden überlappenden Quartetts ein Acht-Linien-Signal entsteht. Die sechs Protonen der beiden Ethoximethyl-Gruppen (a) bilden ein Triplett (J = 7 Hz) bei δ = 1,37 ppm.

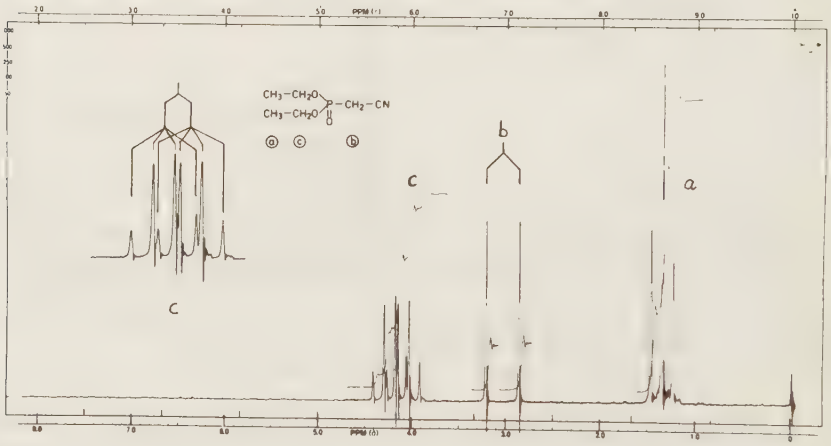


Abb. 2: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 13 (CCl_4)

Aufspaltungen derselben Art sind auch bei den anderen Estern zu beobachten. Bei 11 wird zusätzlich die Ethylgruppe der Carbonsäurefunktion den beiden über Sauerstoff an den Phosphor gebundenen Ethoxigruppen überlagert, so daß bei δ = 4,22 ppm zwei Quartetts erscheinen, von denen das letztere durch Phosphorkopplung wiederum als Acht-Linien-Signal auftritt. Man sieht also ein Zwölf-Linien-Signal.

Im Hinblick auf spätere Untersuchungen sei noch das ^{1}H-NMR-Spektrum von 15 abgebildet. Neu ist das Signal des Estermethyl-

restes (c) bei 3,66 ppm. Die anderen Daten stimmen mit den vorne genannten weitgehend überein.

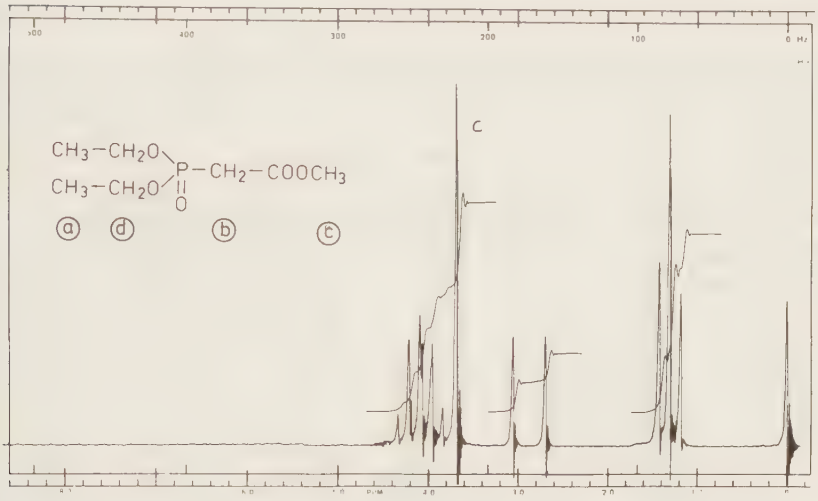


Abb. 3: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 15 (CCl_4)

Unter Berücksichtigung der Diastereotopie der über den Sauerstoff an den Phosphor gebundenen Methylengruppe (AB-System) läßt sich für diese Gruppe theoretisch eine Verdopplung der Linien vorhersagen. Mit den zur Verfügung stehenden Spektrometern ist dies jedoch nicht zu belegen.

Auch im ^{13}C-NMR-Spektrum wird die Kopplung mit dem Phosphor beobachtet: über drei Bindungen hinweg für die beiden Kohlenstoffatome von (a) , die deshalb ein Dublett bei δ = 16,27 ppm ergeben ($^{3}J_{P^{13}C}$ = 5,9 Hz), über zwei Bindungen hinweg für die Kohlenstoffe von (d) und (e) bei δ = 62,32 ppm ($^{2}J_{P^{13}C}$ = 6 Hz)

und δ = 166,48 ppm ($^{2}J_{P^{13}C}$ = 6 Hz) und schließlich für den direkt am Phosphor gebundenen Kohlenstoff der Methylengruppe (b) über eine Bindung hinweg, der ebenfalls bei δ = 34,11 ppm ein Dublett mit der Kopplungskonstanten ($^{1}J_{P^{13}C}$ = 132,2 Hz) bildet. Nur der Kohlenstoff der Methoxigruppe (c) tritt bei 52,01 ppm als Singulett auf. Im linken Teil der Abbildung sind die Signale nochmals gedehnt eingeblendet.

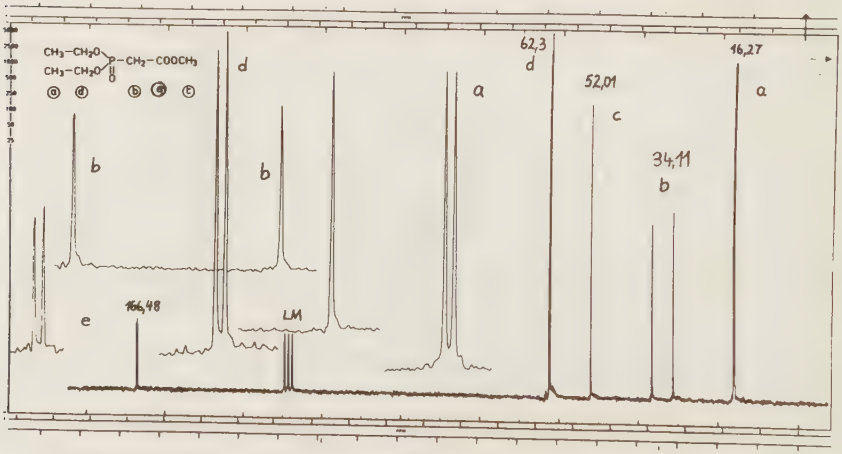


Abb. 4: 25,2 MHz-^{13}C-NMR-Spektrum von 15 (d - C_6H_6)

Viel komplizierter werden die spektroskopischen Verhältnisse (Typ AMX), wenn das zum Phosphor α-ständige Kohlenstoffatom monosubstituiert wird. Dadurch wird das α-C-Atom chiral und die daran haftenden Reste prochiral. Die bei den vorgenannten Estern beschriebene chemische Äquivalenz der beiden am Phosphor gebundenen Ethoxigruppen ist bei den Estern 21 - 25 aufgehoben, und man sollte daher statt des Acht-Linien-Signals der Methylen-

protonen (e) der Ethoxigruppe ein solches von sechzehn Linien wahrnehmen. Im ungedehnten 60 MHz-Kernresonanzspektrum - als Beispiel sei Verbindung 21 diskutiert - können sie jedoch nicht gesehen werden.

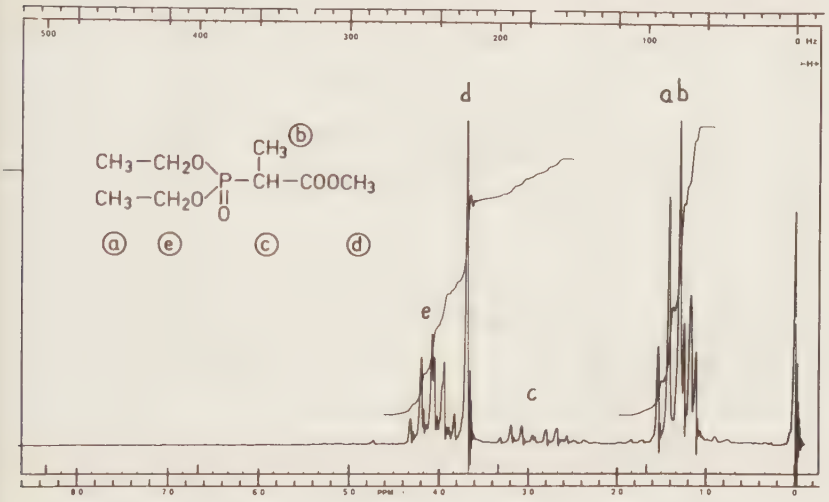


Abb. 5: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 21 (CCl_4)

Beim Versetzen der Probe mit Benzol finden aufgrund des Anisotropieeffektes des Lösungsmittels unterschiedliche Verschiebungen statt, und man beobachtet für die Methylenprotonen der Ethoxigruppe (e) (δ = 4,05 ppm) eine Vielzahl unaufgelöster Linien. Das Sechs-Linien-Signal der Protonen (a) und (b) (δ = 1,30 ppm) geht infolge von Überlappung in ein Fünf-Linien-Signal über.
Der leichteren Zuordnung wegen wurden viele der nachfolgenden Messungen in Benzol vorgenommen.
Bei Dehnung (250 Hz) beobachtet man für die vier Protonen von

(e) statt der theoretisch geforderten sechzehn dreizehn Signale. Die Resonanzfrequenzen beider CH_2-Gruppen (e) liegen nur 1,5 Hz auseinander. Daher erfolgt eine teilweise Überlappung.

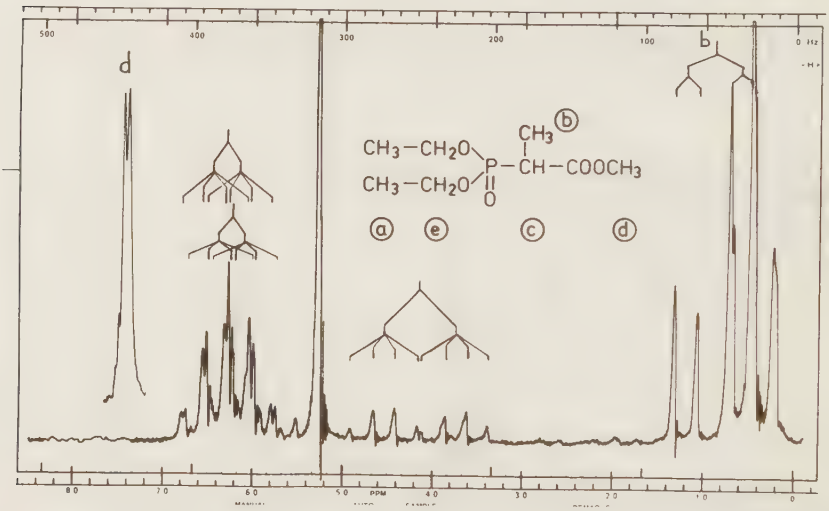


Abb. 6: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 21 (d - C_6H_6)
(Dehnung 250 Hz)

Die Estermethylgruppe (d) zeigt wegen der Prochiralität der Carbonylgruppe zwei Signale (δ = 3,55 ppm), die sich in ihrer chemischen Verschiebung um 0,01 ppm unterscheiden (im Spektrum links eingeblendet). Das Methinproton (c) erscheint bei δ = 2,99 ppm und koppelt mit dem ^{31}P (J = 23,5 Hz) zu einem Dublett, von dem jede Linie durch die benachbarte Methylgruppe wiederum zu einem Quartett (J = 7,5 Hz) aufgespalten wird, so daß acht Linien gesehen werden können. Die Kopplung des Phosphors auf die am

chiralen Zentrum haftende und bei δ = 1,39 ppm zur Resonanz kommende Methylgruppe (b) beträgt 19 Hz [36]. Auch hier wird jede Linie des so entstandenen Dubletts durch das Methin-Proton weiter zu einem Dublett gespalten (J = 7,5 Hz), wobei ein Linienpaar jedoch durch die Signale der bei δ = 1,17 ppm (J = 7 Hz) zur Resonanz kommenden sechs Protonen der beiden nicht mehr chemisch äquivalenten Methylprotonen der Ethoxigruppen (a) verdeckt wird. Theoretisch müßte ein Zehn-Linien-Signal resultieren, deutlich gesehen werden aber nur fünf getrennte Linien.

Erst im 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (250 Hz gedehnt) werden die postulierten sechzehn Resonanzlinien der vier Protonen von (e) und neun jener zehn Signale der Protonen von (b) und (a) wahrgenommen.

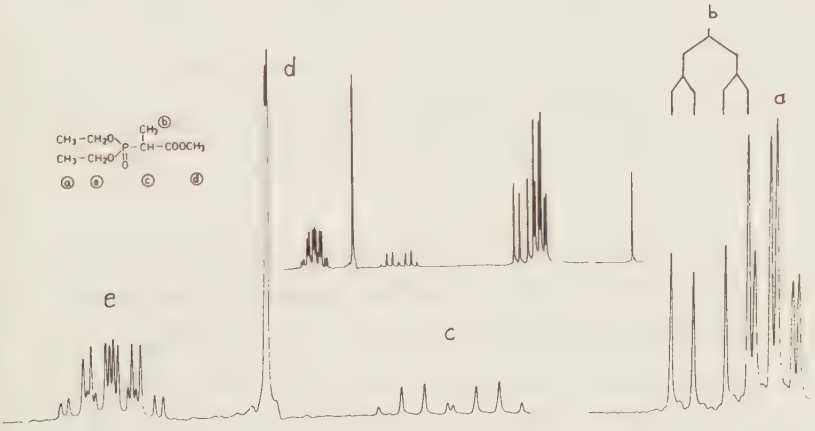


Abb. 7: 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 21 (d - C_6H_6) gedehnt, in der Mitte vollständiges Spektrum ungedehnt eingeblendet (PFT-Technik +)

+ PFT = Puls Fourier Transformation

Die Richtigkeit der vorherigen Überlegungen zeigt auch das phosphorentkoppelte Protonenresonanzspektrum. Für die Protonen von (e) erscheinen zwei ineinandergeschobene Quartetts, das Methinproton (c) ergibt ein Quartett, und die Resonanzen der Methylgruppe (b) erscheinen als Dublett.

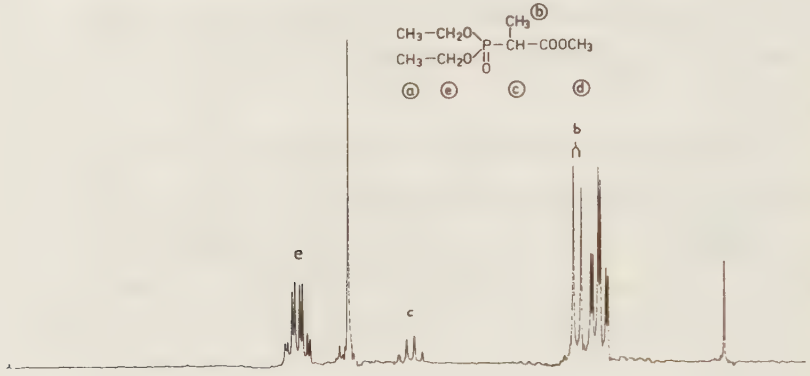


Abb. 8: 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 21 (d - C_6H_6) phosphorentkoppelt (PFT-Technik)

Das ^{13}C-NMR-Spektrum der chiralen Verbindung 21 gleicht dem der bereits diskutierten nicht chiralen Verbindung 15. Auch hier beobachtet man die Phosphorkopplung über drei Bindungen hinweg. Das durch den Phosphor aufgespaltene Signal der am α-C-Atom gebundenen Methylgruppe (b) tritt bei δ = 11,84 ppm in Resonanz ($^2J_{P^{13}C}$ = 6,36 Hz). Wie vorher sind die Signale im linken Teil des abgebildeten Spektrums gedehnt eingeblendet.

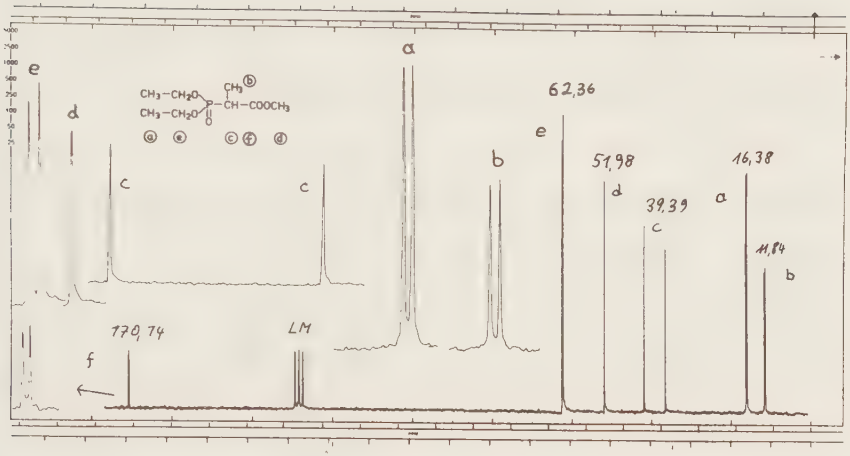
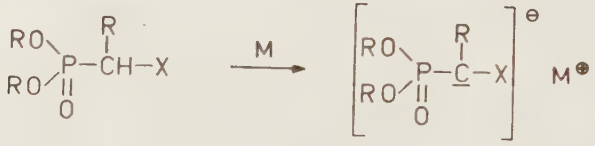


Abb. 9: 25,2 MHz-^{13}C-NMR-Spektrum von 21 (d - C_6H_6)

Vorstehende Ausführungen gelten exemplarisch für die Verbindungen 22 - 25, so daß sich deren Abbildung erübrigt.

4. Darstellung der Alkalisalze

Läßt man auf die Phosphonester vom Typ 11 - 14, 21 - 25 Alkalimetalle einwirken, so bilden sich die entsprechenden Alkalisalze (11a,b,c - 14a,b,c, 21a,b,c - 25a,b,c).



11 – 14
21 – 25

11abc – 14abc
21abc – 25abc

M
Li = a
Na = b
K = c

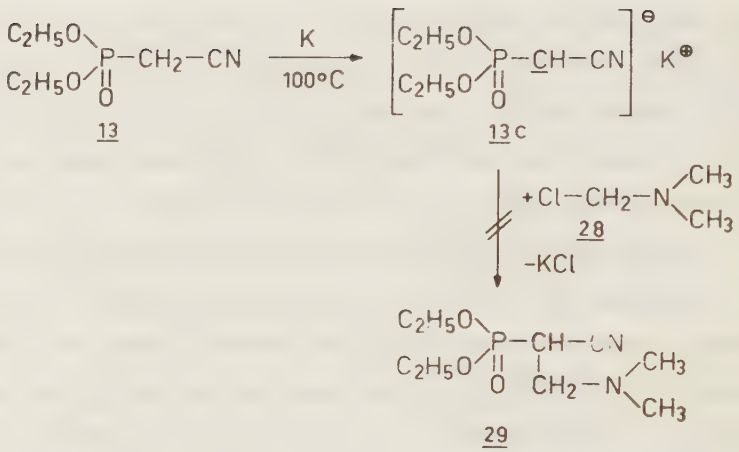
Die Reaktion verläuft heftig, gelegentlich unter Feuererscheinung, so daß sie durch ein Lösungsmittel gemildert werden muß. Hierfür kommen Dioxan, Tetrahydrofuran, Benzol und Ether in Betracht, als Metalle Lithium, auch in Form von Butyllithium, Natrium, auch als Natriumhydrid, Kalium und andere. Durch entsprechende Auswahl läßt sich die Reaktion steuern. So verläuft die Carbanionbildung mit n-Butyllithium in Tetrahydrofuran bei tiefen Temperaturen und mit Kalium in siedendem Dioxan erwartungsgemäß am schnellsten. Die Reaktion mit Lithium selbst hingegen, von Kirilov und Petrov beschrieben [40], erwies sich für 0,1 Mol Ansätze als zu zeitraubend. In der Literatur kaum erwähnt ist, daß die Umsetzung nicht quantitativ verläuft,

was jedoch von der Reaktivität des eingesetzten Metalls abhängt. Nach meinen Erfahrungen erfolgt die Reaktion mit Natriumhydrid zu etwa 75 %. Bei den angegebenen Ausbeuten ist dies noch zu berücksichtigen. Am besten legt man Lösungsmittel und Alkalimetall vor und tropft die äquivalente Menge des Phosphonesters hinzu. Getrockneter Stickstoff dient als Inertgas, weil sich die gelblichen Metallsalze als hygroskopisch erweisen. In Dioxan und Tetrahydrofuran sind sie bedingt löslich, in Ether und Benzol aber unlöslich. Deshalb können sie durch Waschen mit absolutem Ether gereinigt werden und fallen dann als weißlich-gelbe Pulver an, die sich im geschlossenen Kolben gut aufbewahren lassen.

5. Umsetzungsversuche der Ester 11 - 14

5.1. Umsetzungsversuche mit Iminiumsalzen in heterogener Phase

Versuche, diese Salze mit den von Böhme und Mundlos [41] erstmals rein dargestellten Iminiumsalzen umzusetzen, führten nicht zum Ziel. Diese wurden zu den frisch gebildeten Metallsalzen der Phosphonester 11 - 14 als Suspension in äquivalenter Menge zugesetzt. Für die ersten Versuche wählte ich N-Brom- bzw. N-Chlormethyl-dimethylamin (28) und N-Chlormethyl-morpholin (52). Folgendes Reaktionsschema, am Beispiel des Kaliumsalzes des Cyanomethyl-phosphonsäure-di-ethylesters (13) erläutert, wurde angenommen:

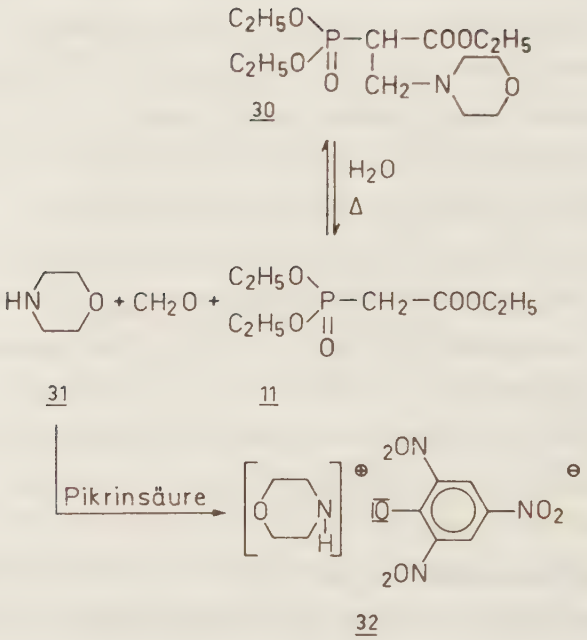


Nach mehrstündigem Rühren bei den anfangs gewählten Temperaturen von -70° C, +20° C oder +80° C wurde der Reaktionsansatz auf zweierlei Weise aufgearbeitet. Entweder wurde das ausgefallene Metallhalogenid durch eine Fritte abfiltriert oder, wenn das Lösungsmittel mit Wasser nicht mischbar war, darin gelöst und abgetrennt. Die nach anschließendem Einengen hinterbleibenden gelblichen, viskosen Flüssigkeiten wurden versuchsweise im Feinvakuum destilliert.

Das ausgeschiedene Metallhalogenid wurde meist nach Mohr titriert, um den Reinheitsgrad zu ermitteln und eine bedingte Aussage über den quantitativen Ablauf der Reaktionen zu bekommen.

Bei den Tieftemperaturversuchen stellte ich fest, daß Alkalisalz neben nicht umgesetztem Iminiumsalz vorlag. Die ^{1}H-NMR-Spektren der Umsetzungsprodukte wiesen im wesentlichen nur auf

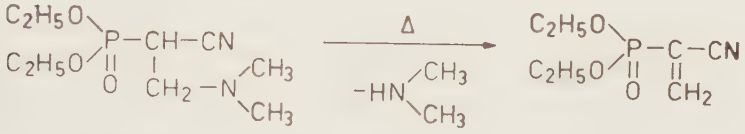
die Ausgangsphosphonester hin. Bei höheren Temperaturen lösten sich zwar die Iminiumsalze, aber bei der Destillation, die wegen der hohen Siedepunkte der Verbindungen stets an der Ölpumpe vorgenommen werden mußte, erhielt ich nicht die erwarteten Verbindungsprodukte, sondern in der Regel neben Ausgangsverbindungen Zersetzungsprodukte und harzige Anteile.
Die Reaktion des Ethoxicarbonylmethyl-phosphonsäure-di-ethylesters (11) mit N-Chlormethyl-dimethylamin (28) lieferte ein Rohprodukt, dessen NMR-Spektrum bei δ = 2,2 ppm eine schwach ausgeprägte Resonanzbande erkennen ließ. Ich ordnete sie den sechs äquivalenten Protonen der Dimethylamin-Gruppe zu. Nach der Destillation war sie jedoch nicht mehr im Spektrum zu finden.
Mit N-Chlormethyl-morpholin (52) erhielt ich eine Verbindung (30), die dem Augenschein nach auf eine gelungene Umsetzung schließen ließ. Bei der Auswertung des ^{1}H-NMR-Spektrums zeigte sich, daß das Verhältnis der Integrale mit den berechneten nicht übereinstimmte. Auch die Elementaranalyse ergab differierende Werte. Da sich die Verbindung destillativ nicht weiter reinigen ließ, setzte ich ein Pikrat in alkoholischer Lösung an. Nach zwei Tagen reinigte ich die ausgefallenen, tiefgelben Kristalle durch Umkristallisieren aus Ethanol. Sie zeigten einen Schmelzpunkt von 147° C und wurden als Morpholinpikrat (32) identifiziert, dessen Bildung eigentlich nur mit einer reversibel verlaufenden Reaktion erklärbar ist.



In der Literatur werden solche durch Pikrinsäure katalysierten reversiblen Reaktionen beschrieben [42], die vor allem durch Erwärmen in Gegenwart von Wasser oder saure bzw. basische Katalyse eintreten können.

Die Reaktion des Cyanomethyl-phosphonsäure-di-ethylesters (13) mit N-Chlormethyl-dimethylamin (28) lieferte ein Produkt, das ich im Feinvakuum destillierte. Bei der spektroskopischen Untersuchung einer Fraktion, die oberhalb von 140° C übergegangen war, fand ich im Kernresonanzspektrum bei δ = 6,2 ppm zwei olefinische Protonen, die vermutlich dem Cyanoethylen-phosphonsäure-di-ethylester (33) zuzuordnen waren. Es wäre damit denkbar, daß sich die Aminomethylierungsprodukte zwar bilden, beim

Destillieren aber nicht isoliert werden können, sondern unter Abspaltung von Dimethylamin und Ausbildung der Ethylengruppe in den ungesättigten Ester übergehen.



29 33

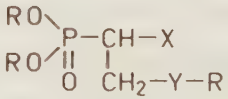
Derartige Amineliminierungen dürften sich folgendermaßen erklären lassen: Reste stärker saurer Verbindungen, Phosphonsäuren, Phosphinsäuren, Sulfinsäuren, Alkohole u.a.m. sind gegenüber schwächer aciden wie Olefinen und Acetylenen weniger fest gebunden. Wenn nun ein zum Aminstickstoff ß-ständiges Proton vorhanden ist, kommt es zu einer Spaltung der C-N-Bindung.

Solche Amineliminierungen sind bereits von Mannich [43] sowie Robinson [44] beobachtet worden, ihr Mechanismus wurde vor allem von Hellmann [45] untersucht. Sie sind bei Reaktionen mit tertiären Mannich-Basen von präparativem Interesse, da die ungesättigten Verbindungen andere Nukleophile zu addieren vermögen. Begünstigt werden sie ebenfalls durch saure bzw. basische Katalyse oder durch Erhitzen, Operationen, die zur Reinigung der Basen unumgänglich sind. In gleicher Weise sind auch Salze von derartigen Amineliminierungen betroffen, und deshalb ist nicht verwunderlich, daß Versuche, die Basen über ihre Salze zu reinigen, nicht gelangen.

Somit zeigen diese Phosphonester eine Parallele zu den strukturell ähnlichen Malonsäurederivaten und ∝-Cyancarbonsäureestern. Aminoalkylierungen dieser Verbindungen führen nämlich nur dann zum Ziel, wenn man durch vorheriges Alkylieren eine Amineliminierung verhindert. Deshalb glaubte ich mit Austausch des einen aciden Protons gegen eine Methyl- oder Phenylgruppe der hier unerwünschten Reaktion Einhalt gebieten zu können.

Der damit auftretende (+)-I-Effekt wurde in Kauf genommen, ist er doch im Vergleich zu dem starken (-) I-Effekt der benachbarten Gruppen klein und kommt kaum zur Geltung.

Zuvor wollte ich aber wegen der schlechten Löslichkeit der Iminiumsalze untersuchen, ob andere Elektrophile ähnlicher Struktur sich mit den Phosphonestern umsetzen ließen. Als solche boten sich die reaktiven ∝-halogenierten Ether und Thioether an, die auch in weniger polaren Solventien löslich sind. Deren Umsetzung sollte Verbindungen folgender Struktur entstehen lassen:



X=CN,COOR
Y= O,S

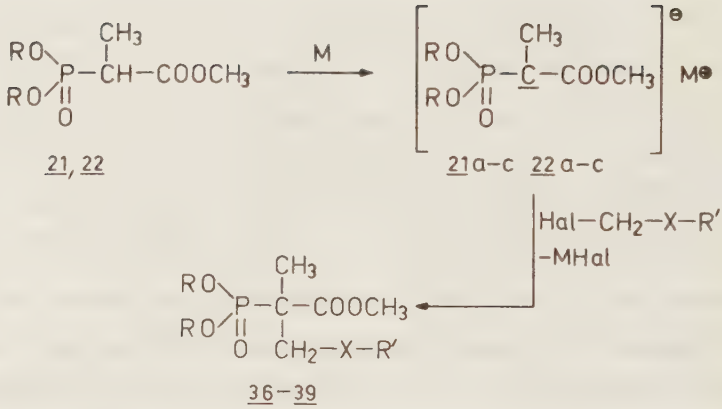
5.2. Umsetzungsversuche mit α-halogenierten Ethern

Wie bei den Iminiumsalzen führten aber auch diese Bemühungen zunächst nicht zum Erfolg. In derselben Weise wie dort gab ich zu den Carbanionen der Phosphonester 11 oder 13 in Dioxan eine äquivalente Menge Chlormethyl-methylether (40), ließ noch 2-3 Stunden rühren und filtrierte das ausgefallene Metallhalogenid unter weitgehendem Feuchtigkeitsausschluß ab. Bereits beim Abziehen des bei 100° C siedenden Dioxans traten jedoch Zersetzungserscheinungen ein, die noch auffälliger bei Destillationsversuchen waren (Auftreten von Chlorwasserstoffdämpfen, Abscheiden von Paraformaldehyd im Kühler). Offenbar finden hier analog zu den im vorigen Abschnitt erwähnten Amineliminierungen Abspaltungen der jeweiligen Alkohole unter Ausbildung der ungesättigten Phosphonester statt, die nicht zu isolieren waren und bei hohen Ölbadtemperaturen in harzige Produkte übergingen.

Da ähnliche Zersetzungsreaktionen, nämlich Abspaltung von Merkaptan, die bereits Böhme und Greve [46] bei der Darstellung der Alkylthiomethyl-malonester beschreiben, auch bei Reaktionen mit den Thioethern zu erwarten waren, benützte ich anschließend nur noch in der Methylengruppe substituierte Phosphonester.

6. Umsetzungsversuche der Phosphonester 21 und 22

Mit diesen gelang die Umsetzung zu den chiralen ß-Alkoxialkyl- und ß-Thioalkyl-phosphonsäureestern nach folgendem Formelschema:



21, 22 21a-c 22a-c 36-39

R	R'	X	Nr.
C_2H_5	CH_3	O	36
C_2H_5	CH_3	S	37
CH_3	CH_3	S	38
CH_3	$C_6H_5CH_2$	S	39

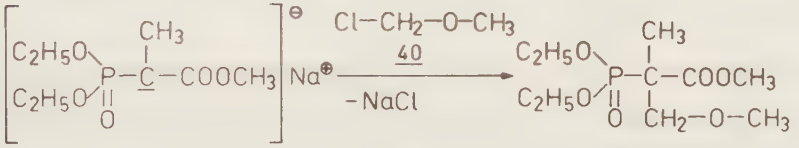
M=Li, Na, K

6.1. Umsetzung mit α-halogenierten Ethern

6.1.1. Umsetzung des Phosphonesters 21 mit Chlormethylmethylether (40)

Die Carbanionbildung erfolgte in der bereits vorhin beschriebenen Weise mit metallischem Natrium in etherischer Lösung, als Inertgas diente Stickstoff. Nachdem sich das Metall unter kräftiger Wasserstoffentwicklung umgesetzt hatte, tropfte ich den frisch destillierten α-halogenierten Ether in äquivalenter

Menge zu. Hierbei war sofortige Ausfällung fein verteilten Natriumchlorids zu beobachten, und im Laufe der Umsetzung geriet der Ether durch die exotherme Reaktion ins Sieden. Nach dreistündigem Rühren trennte ich das Metallhalogenid sorgfältig ab, weil - wie vorne ausgeführt - Phosphonsäure-di-alkylester beim Destillieren zu Salzen der Phosphonsäure-mono-alkylester spalten können. Das entstandene Natriumchlorid, nach Mohr titriert, wies einen Reinheitsgrad von 93 % auf. Nach Vertreiben des Lösungsmittels unterwarf ich das Rohprodukt einer Feinvakuumdestillation und erhielt den Methyl-1(2-methoxicarbonyl-2-di-ethyl-phosphonopropan)ether (36) als farblose, ölige Flüssigkeit.



21b 36

Der Anteil des wirklich analysenreinen Produktes lag nur bei 21 %. Die Ausbeuteverluste entstehen bei der Destillation, die bei Ölbadtemperaturen um 150° C durchgeführt werden muß. Hierbei bilden sich harzige, nicht destillierbare Polymerisationsprodukte.

Zudem destillieren Umsetzungsprodukte und Ausgangsverbindung wegen der geringen Siedepunktsunterschiede im Gemisch miteinander, das sich aufgrund fortschreitender Polimerisation kaum rektifizieren läßt.

6.1.2. Umsetzungsversuche der Phosphonester 21 und 22 mit Chlormethyl-benzylether

Ebenso setzte ich die Phosphonester 21 und 22 mit Chlormethyl-benzylether um. Aber ich mußte nach vergeblichen Versuchen auf die elementaranalytische Bestimmung verzichten, da eine exakte Einwaage aufgrund der hohen Flüchtigkeit Schwierigkeiten machte.

6.1.3. Spektrendiskussion

Auch für die ^{1}H-NMR-Spektren der ß-Alkoxialkylphosphonsäureester sowie für die später beschriebenen ß-Thioalkyl- und ß-Dialkyl-aminoalkylphosphonsäureester gelten im wesentlichen die im Kapitel 3.4. gemachten Aussagen.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum von 36 bilden die sechs Protonen von (a), wie bei 21 erläutert, ein Triplett, die von (b) aber nur noch ein Dublett (J_{PH} = 16,8 Hz). Man sieht zwischen 1,2 ppm und 1,58 ppm ein sich überlappendes Signal von fünf Linien. Das zum Phosphor α-ständige Methinproton ist hier jedoch durch eine Methylengruppe ersetzt, deren Protonen diastereotop sind und ein AB-Muster bilden. Durch den Einfluß der benachbarten Phosphongruppe entsteht ein ABX-System und im NMR-Spektrum zwei Dubletts, die wiederum durch Phosphorkopplung Dubletts von Dubletts ergeben, so daß ein Acht-Linien-Signal resultiert. Die chemische Verschiebung beträgt im 60 MHz-Spektrum für das Proton H_B 3,66 ppm (J_{PH} = 6 Hz); für das Proton H_A 4,05 ppm (J_{PH} = 6,5 Hz). Für die geminale Kopplung findet man einen

Wert um 9 Hz. Da diese Signale zwischen denen der Ethermethylgruppe (c) (δ = 3,33 ppm), der Estermethylgruppe (δ = 3,74 ppm) und denen der Ethoximethylengruppen (f) (δ = 4,1 ppm; 4,15 ppm) auftreten, sind sie wegen teilweiser Überlappung schwierig zu unterscheiden, auch wenn die Probe in einem anderen Lösungsmittel ($CDCl_3$, d - C_6H_6) vermessen wird.

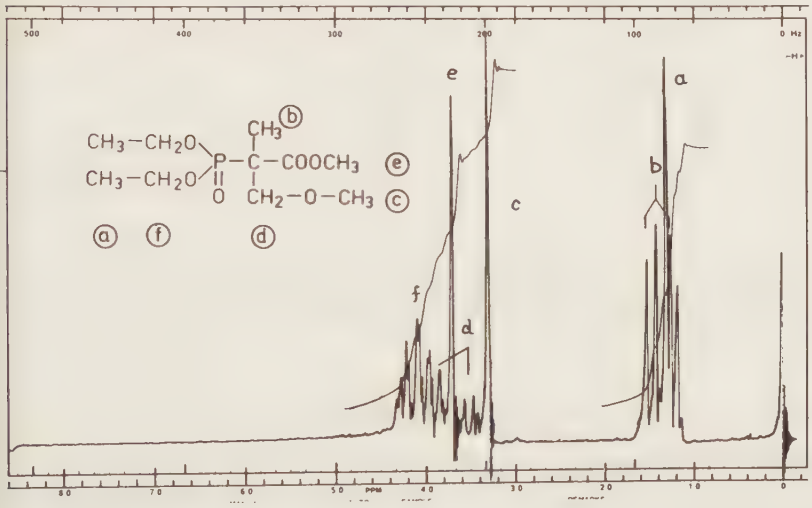


Abb. 10: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 36 (CCl_4)

Das phosphorentkoppelte ^{1}H-NMR-Spektrum bestätigt jedoch die Richtigkeit der getroffenen Zuordnung. Das Dublett von (b) erscheint erwartungsgemäß als Singulett bei 1,48 ppm, die acht Linien des ABX-Systems vereinfachen sich zum Vier-Linien-Signal (zwei Dubletts bei 3,56 und 3,90 ppm),und die Resonanzen der Ethoximethylenprotonen werden nur noch als Acht-Linien-Signal (zwei Quartetts bei 4,12 und 4,15 ppm) wahrgenommen.

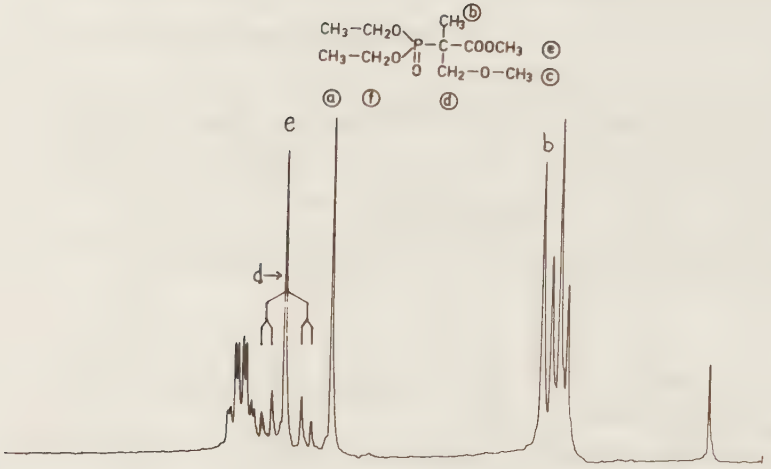


Abb. 11: 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 36 (CCl_4/ $CDCl_3$, 1:1), phosphorentkoppelt, (PFT-Technik)

Bei den IR-Spektren der bereits abgehandelten als auch bei den noch folgenden Verbindungen sind nur vereinzelte Banden interessant. Charakteristisch sind die intensiven P-O-Alkyl-Schwingungen und die P=O-Valenzschwingungen. Erstere absorbieren bei aliphatischen Estern um 970 - 1050 cm^{-1}, letztere zwischen 1200 - 1300 cm^{-1}. 39, 53)

Bei dem IR-Spektrum der abgebildeten Verbindung 36 nimmt man daher zwischen 1020 und 1045 cm^{-1} eine breite, intensive Bande wahr, die von einer nur wenig schwächeren bei 970 cm^{-1} begleitet wird. Die P=O-Valenzschwingungen treten ebenfalls als breite, intensive Bande bei 1250 cm^{-1} auf. Die Carbonyl-Absorption tritt bei 1735 cm^{-1} als intensive Bande auf. Die zwischen 2800 und 2980 cm^{-1} liegenden CH_3-Valenzschwingungen haben nur geringen

diagnostischen Wert.

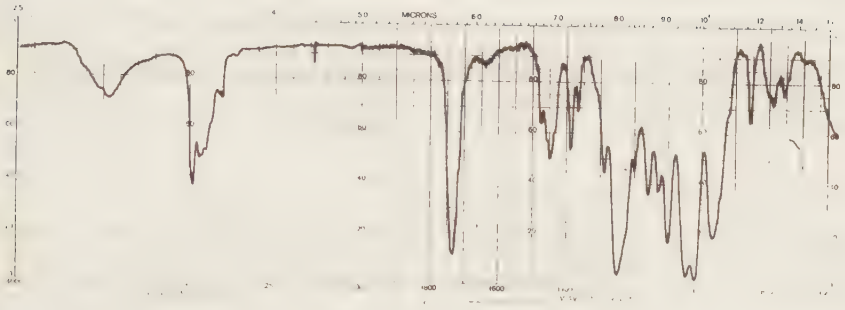


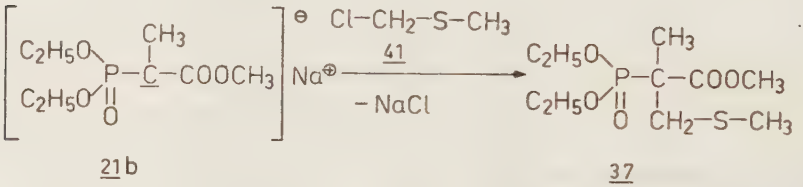
Abb. 12: IR-Spektrum von 36 (Film)

6.2. Umsetzung der Phosphonester 21 und 22 mit α-halogenierten Thioethern

6.2.1. Umsetzung mit Chlormethyl-methylsulfid (41)

Die Carbanionbildung läßt sich sowohl mit Natrium als auch mit Natriumhydrid in etherischer Lösung durchführen. Nach Zutropfen des Chlormethyl-methylsulfids (41) und nach Abklingen der Wärmetönung wurde noch zwei Stunden kalt gerührt. Das Abtrennen des ausgefallenen Metallhalogenids durch eine Fritte bereitete Schwierigkeiten, weil das Salz mit einer anderen hygroskopischen Substanz verunreinigt war und die Fritte verstopfte. Eine Trennung ließ sich schließlich durch längeres Zentrifugieren bewerkstelligen. Bei der Untersuchung des Bodenkörpers fand ich, daß es sich um ein Gemisch von Natriumchlorid und dem hygroskopischen Natriumsalz des Phosphonesters handelte. Die Chloridbestimmung ergab

auch nur Werte zwischen 70 - 80 % Natriumchlorid. Bei der Destillation im Feinvakuum erhielt ich bei Verwendung von 21 Methyl-1-(2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphonopropan)sulfid (37) und ausgehend von 22 Methyl-1-(2-methoxicarbonyl-2-di-methylphosphonopropan)sulfid (38).



21b 37

Im Hinblick auf die geringen Ausbeuten gilt das eben Gesagte. Hinzu kommt die nicht quantitative Umsetzung der Carbanionen mit den α-halogenierten Thioethern, so daß Ausbeuten um 20% der Theorie nicht verwunderlich sind.

6.2.2. Umsetzung mit Chlormethyl-benzylsulfid (42)

Die Darstellung erfolgte analog 37 und 38 und lieferte den Benzyl-1-(2-methoxicarbonyl-2-di-methylphosphonopropan)sulfid (39). Die Feinvakuumdestillation ging allerdings nur unter auffälligen Zersetzungserscheinungen vonstatten, erkenntlich daran, daß nur ein Teil klar und farblos destillierte, der größere Anteil aber milchig-trüb überging. Die Ursache dürfte sein, daß mit Einführung des größeren Benzylrestes der Siedepunkt der Verbindung steigt und deshalb noch höhere Ölbadtemperaturen (150° - 200°C) erfordert. Deshalb führten auch die Versuche mit dem Phosphon-

ester (25) nicht zum Ziel, was im Hinblick auf die zu erwartenden einfacheren ^{1}H-NMR-Spektren bedauerlich war.

6.2.3. Oxidationsversuch

Die Überführung von Thioethern in die entsprechenden Sulfone wurde von H. Böhme [47] mit Monoperphthalsäure in Ether zuerst beschrieben. In Anlehnung an diese Vorschrift versuchte ich hier vergeblich diese Oxidation nachzuvollziehen.

6.2.4. Spektrendiskussion

Beispielhaft für die ^{1}H-NMR-Spektren der ß-Thioalkylphosphonsäureester sei hier das der Verbindung 37 erläutert.
Die in Tetrachlorkohlenstoff vermessene Probe zeigt, daß die diastereotopen Methylenprotonen von (d) nach höherem Feld verschoben sind. Daher ist das ABX-System klar erkennbar. Die chemische Verschiebung beträgt für das hochfeldige Proton H_B 2,62 ppm, für das tieffeldige Proton H_A 3,24 ppm; die geminale Kopplung J = 14 Hz. Die Kopplungen für H_B werden mit 6,6 Hz, die für H_A mit 7,5 Hz wahrgenommen. Offenbar sind die Protonen H_A und H_B derart fixiert, daß das nach höherem Feld verschobene Proton H_B zum Phosphor eine S_{cis}-Konformation, das tiefer liegende von H_A eine S_{trans}-Konformation einnimmt.
Die Methylenprotonen der Ethoxigruppe zeigen das gleiche Bild wie die bereits diskutierten Spektren der chiralen Verbindungen.

Im 60 MHz-Spektrum kann man zwölf Linien zwischen 3,77 und 4,32 ppm ausmachen. Bei 3,65 ppm erscheint hier als Singulett das Signal der Estermethylgruppe und bei 2,08 ppm das Singulett der Methylprotonen von (c) . Die sechs Protonen der Ethoximethylgruppen (a) und die drei Protonen von (b) überlappen und bilden ein Vier-Linien-Signal zwischen 1,15 und 1,45 ppm.

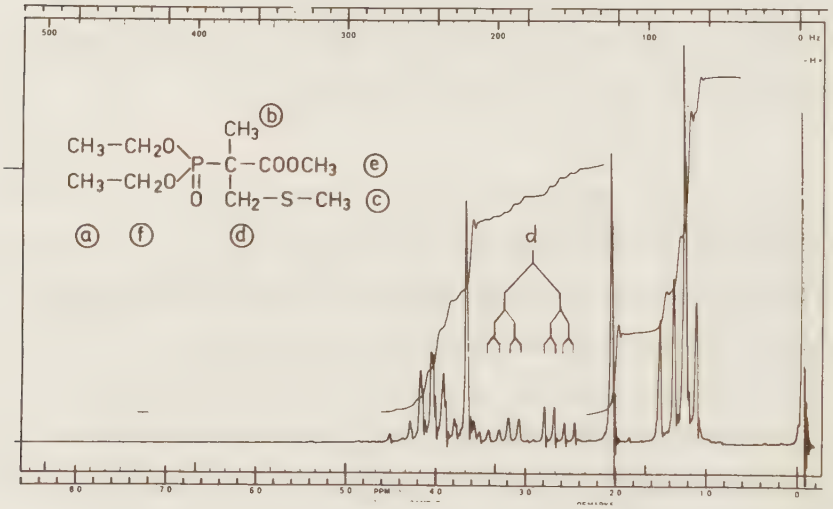


Abb. 13: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 37 (CCl_4)

Das in Benzol vermessene 100 MHz-NMR-Spektrum zeigt aufgrund unterschiedlicher Verschiebungen und besserer Auflösung wieder ein anderes Bild. Deutlich zu sehen sind hier die zwei Tripletts der Ethoximethylprotonen (a) . Da das Dublett der Protonen von (b) nach tieferem Feld verschoben ist, treten die zwei Tripletts der nicht äquivalenten Protonen von (a) bei 1,13 ppm klar in Erscheinung. Auch die Methylenprotonen von (d) erfahren Tief-

feldverschiebung, so daß die Signale des Protons H_A mit dem praktisch nicht aufgetrennten Dublett von (e) (δ = 0,003 ppm) bei etwa 3,51 ppm zusammenfallen, während die von H_B bei 2,83 ppm als Vier-Linien-Signal zu sehen sind.

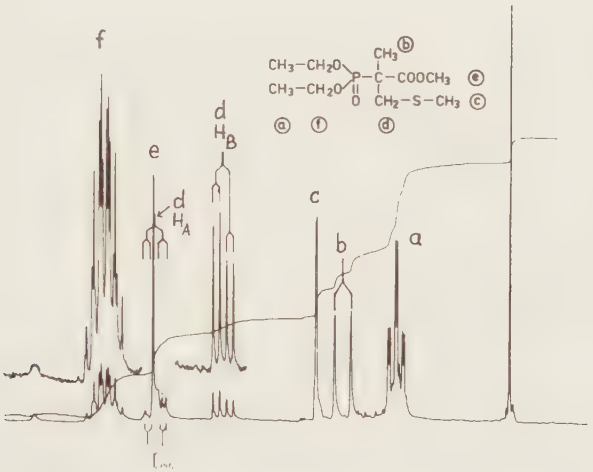


Abb. 14: 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 37 (d - C_6H_6)

Das phosphorentkoppelte Spektrum belegt die Richtigkeit der getroffenen Interpretationen. Für das Dublett von (b) sieht man ein Singulett, die Methylenprotonen von (d) erscheinen als Vier-Linien-Signal,und das Sechzehn-Linien-Signal der Ethoximethylenprotonen vereinfacht sich erwartungsgemäß zum Acht-Linien-Signal. Die einzelnen Daten sind im experimentellen Teil zusammengestellt.

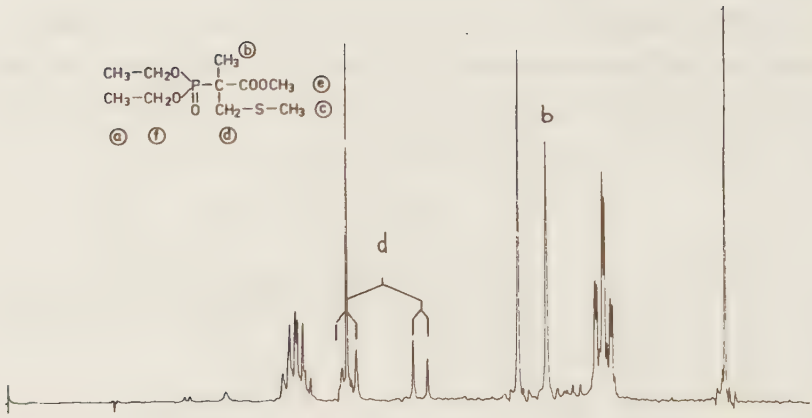
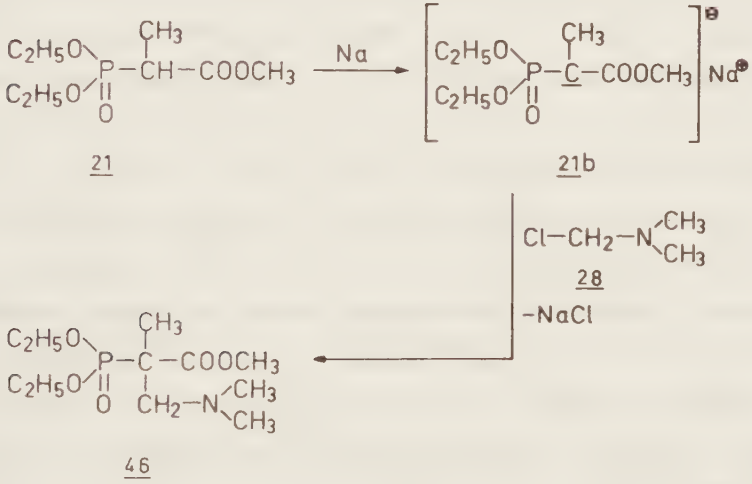


Abb. 15: 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 37 (d - C_6H_6), phosphorentkoppelt

Im NMR-Spektrum der Verbindung 39 überlappen - wie bei 38 - die Protonensignale der beiden nicht chemisch äquivalenten phosphorständigen Methoxigruppen mit dem Singulett der Methoxicarbonylprotonen im Bereich von 3,4 - 3,9 ppm. Dazwischen befindet sich auch noch die Resonanz der Methylenprotonen des Benzylrestes. Die aromatischen Protonen bilden ein Singulett bei 7,2 ppm.

6.3. Umsetzungen der in α-Stellung substituierten Phosphonester mit Iminiumsalzen in Ether und Acetonitril

In Anlehnung an die vorstehend beschriebenen Verbindungen wurden die ß-Dialkylaminoalkylphosphonsäureester hergestellt.



Die Phosphonester 21, 22 und 23 wurden mittels Natriumhydrid unter Inertgas in die entsprechenden Carbanionen überführt, dann gab ich die berechnete Menge α-halogenierten Amins, zunächst N-Chlormethyl-dimethylamin (28), in Ether suspendiert, hinzu. Es war jedoch keinerlei Reaktion festzustellen. Nach eintägigem Rühren untersuchte ich den Niederschlag. Er bestand aus unverändertem Iminiumsalz, das allerdings geringfügig mit inzwischen ausgefallenem gallertigem Natriumsalz der Phosphonester verunreinigt war.

Bei der Suche nach einem Solvens, das beide Reaktionspartner in genügendem Maße in Lösung hält, bewährte sich Acetonitril.

Anfängliche Befürchtungen indes, dieses könne aufgrund der eigenen Reaktivität die Carbanionenbildung der Phosphonester beeinträchtigen, erwiesen sich als gegenstandslos.
Mit den oben erwähnten Phosphonestern wurden die Umsetzungen in Acetonitril wiederholt. Mit Zugabe des Iminiumsalzes fiel das Metallhalogenid aus, und ich beobachtete eine Temperaturerhöhung von etwa 10° C. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur erfolgte die Aufarbeitung in der früher beschriebenen Weise, wobei es mir im Hinblick auf die Beständigkeit der ß-Dialkylaminoalkylphosphonsäureester günstiger erschien, zum Lösen des Metallhalogenids auf die Anwendung von Wasser zu verzichten und statt dessen die Abtrennung durch Filtration zu bewerkstelligen. Das Metallhalogenid wurde getrocknet, ausgewogen und der Chloridgehalt bestimmt. Die Titrationen ergaben durchweg Werte über 90 %. Es folgte eine Destillation im Feinvakuum. Nach deren Beendigung wurde die Apparatur mit Inertgas belüftet.
Die Auswertung mancher Kernresonanzspektren zeigte aufgrund der Intensitätsverhältnisse der Integrale, daß es sich um nicht analysenreine Produkte handelte, was dann durch die elementaranalytischen Bestimmungen bestätigt wurde. Auch hier besserten wiederholte Destillationen wenig. Häufig stellten die überdestillierten Anteile nicht näher definierbare Crackprodukte dar.
Daher probierte ich, die Dialkylaminoalkylphosphonester durch chemische Reinigung aufzuarbeiten. Nach verschiedenen Versuchen erwies es sich dann aber doch als vorteilhaft, zunächst

durch Destillation eine grobe Trennung in Ausgangsester und aminomethylierte Verbindung herbeizuführen; letztere dann in 2N-Salz- oder -Schwefelsäure aufzunehmen und kalt auszuethern, wodurch vorhandenes Ausgangsprodukt entfernt wurde. Nach Alkalisieren mit kalter 5prozentiger Sodalösung oder 1N-Natronlauge wurden die Basen in Ether aufgenommen. Nach Trocknen über Kaliumkarbonat und Verjagen des Ethers wurden sie bis zur Bestimmung der C, H, N-Werte in einer Trockenpistole aufbewahrt, weil sie allesamt hygroskopisch waren. Derartige Reinigungsoperationen mußte ich je nach Zusammensetzung des Gemisches manchmal wiederholen. Die anschließend ausgeführten Analysen brachten durchweg befriedigende Resultate. Am besten war, sie direkt im Anschluß an die Destillation durchzuführen, was jedoch aus organisatorischen Gründen nicht immer möglich war. Die durch chemische Reinigung gesäuberten Fraktionen waren in jedem Falle nochmals in der Trockenpistole zu belassen.
Später versuchte ich mittels Dünnschichtchromatographie an 3 mm Kieselgel- und Aluminiumoxidschichten eine einfache und zugleich schonende Reinigung einiger Basen ohne Destillation zu erreichen. Wegen der relativ großen Mengen wandte ich mich aber bald der säulenchromatographischen Methode zu. Eine Reinigung gelang schließlich an basischem Aluminiumoxid, Ether/Dioxan als mobile Phase. Die benützten Glassäulen entsprachen in ihren Abmessungen denen des DAB 7.

6.3.1. Umsetzung mit N-Chlormethyl-dimethylamin (28)

Die Umsetzung von 21 mit N-Chlormethyl-dimethylamin (28) verläuft in Ausbeuten bis zu 60 %, wenn vor der Destillation nochmals Spuren des Metallhalogenids im Rohprodukt entfernt werden können, die beim ersten Zentrifugieren oder Filtrieren durch eine G3-Fritte nicht erfaßt wurden. Ich bewirkte durch Etherzugabe eine grob kristalline Ausflockung im Rohprodukt, die durch Filtrieren abgetrennt werden konnte. Bei der Destillation dieser am häufigsten durchgeführten Umsetzung fand ich besonders die bei den Ausgangsphosphonestern beschriebenen Erfahrungen bestätigt. Darüberhinaus stellte ich beim fraktionierten Destillieren fest, daß zwei verschiedene der sechs aufgefangenen Fraktionen, obwohl hinsichtlich ihrer Siedepunkte und Spektren nahezu identisch, unterschiedliche Werte (ca. 1 %) bei der elementaranalytischen Bestimmung ergaben.
Später führte ich die Reinigung erfolgreich ohne Destillation an einer Säule basischen Aluminiumoxids durch (10 - 20 mmol Mengen), als Fließmittel nahm ich Dioxan. Hierbei zeigte das Aminoalkylierungsprodukt dem Sorptionsmittel gegenüber geringe Affinität, so daß es rasch die Säule passierte, während die im Rohprodukt enthaltenen sauren Verunreinigungen zurückgehalten wurden. Durch Zugabe eines Indikators (Methylrotlösung) konnte ich das anhand der unterschiedlich gefärbten Zonen sichtbar machen.

6.3.2. Spektrendiskussion

Die spektroskopischen Verhältnisse ähneln denen der bereits vorgestellten NMR-Spektren der Verbindungen 36 und 37. Auch hier sind die Ethoximethylenprotonen und die des C-1-Atoms diastereotop. Bei Verbindung 46 beobachtet man für die chemische Verschiebung des Protons H_A δ = 3,02 ppm, für die des Protons H_B δ = 2,50 ppm. Die geminale Kopplung beträgt 13 Hz. Schon im Kalottenmodell zeigt sich, daß der Dimethylaminorest aus sterischen Gründen nicht frei rotieren kann und in seiner günstigsten Form derart fixiert ist, daß das bei tieferem Feld zur Resonanz kommende Proton eine S_{cis}-Konformation, das bei höherem Feld hingegen eine S_{trans}-Konformation einnimmt, so daß die Einstellung hier genau umgekehrt wie beim NMR-Spektrum der Verbindung 37 ist. Infolgedessen ist die Kopplung zum S_{cis}-Proton H_A mit 5,8 Hz kleiner als die zum S_{trans}-Proton H_B, bei dem sie 8 Hz beträgt. Auch für die Protonen der Methoxicarbonylgruppe (e) sind zwei Signale bei 3,7 ppm zu erkennen. Die sechs Protonen der Dimethylaminogruppe zeigen bei 2,20 ppm ein scharfes Singulett. Die fünf erkennbaren Signale der Methylgruppen (a) und (b) setzen sich aus einem Dublett für (b) (δ = 1,39 ppm, J_{PH} = 16,8 Hz) und zwei überlagerten Tripletts für (a) (δ = 1,29 ppm, J_{P-CH_3} = 7 Hz) zusammen. Die vier Protonen der Ethoximethylengruppen bilden ihre Quartetts bei 4,04 ppm und 4,06 ppm aus. Die Resonanzen der Protonensignale (e) und (f) sind im Spektrum nochmals oben links gedehnt (100 Hz) abgebildet.

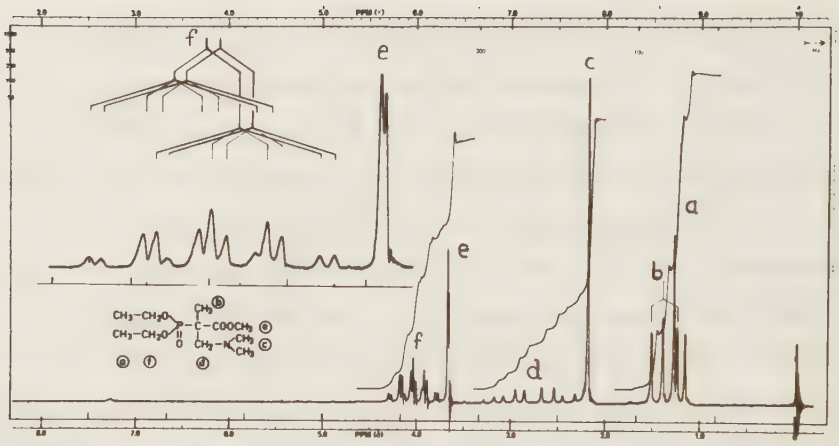
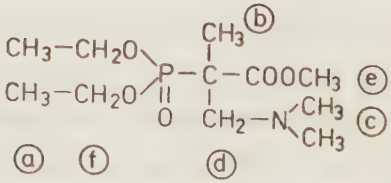


Abb. 16 : 60 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum von 46 (CCl_4)

Beim phosphorentkoppelten 100 MHz-Spektrum sieht man für die Methylgruppe (b) das erwartete Singulett, für die am chiralen C-Atom gebundene Methylengruppe (d) zwei Dubletts und für die Ethoximethylenprotonen (f) zwei Quartetts.



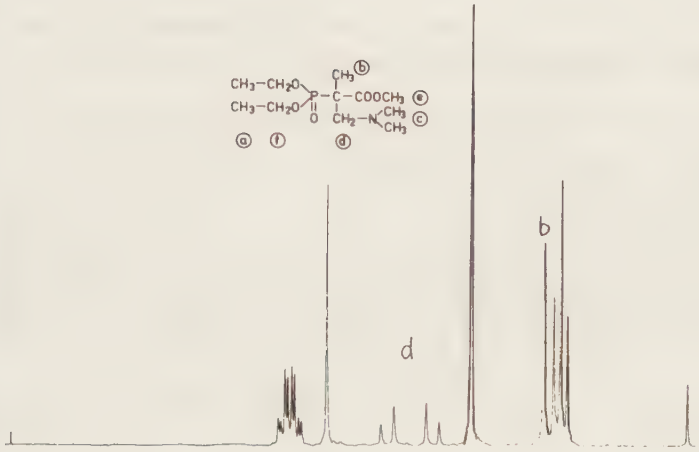


Abb. 17 : 100 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum von 46 ($CDCl_3/CCl_4$, 1:1), phosphorentkoppelt

Im ^{13}C-Spektrum überlappt sich das durch Phosphorkopplung entstandene Dublett der Ethoximethylkohlenstoffe (a) mit dem der Methylgruppe (b) . Die chemische Verschiebung beträgt δ= 16,25 ppm bzw. δ = 16,45 ppm, die dazugehörigen Kopplungskonstanten sind $^{2}J_{P^{13}C}$ = 4,55 Hz, $^{3}J_{P^{13}C}$ = 5,4 Hz. Bei 47,34 ppm erscheinen die am Stickstoff gebundenen Kohlenstoffe (c) als Singulett. Die Phosphorkopplung wirkt sich bei (c) nicht mehr aus, hingegen aber wiederum auf den dem Phosphor benachbarten Kohlenstoffkern, so daß zwei (wenig intensive) Linien bei 50,3 ppm sichtbar werden. Das Singulett des Kohlenstoffs der Methoxigruppe (e) erscheint bei 52,41 ppm. Das Vier-Liniensignal der Kohlenstoffe (f) wird

sowohl durch Phosphorkopplung, als auch durch Diastereotopie hervorgerufen; die bei 62,1 ppm auftretende Resonanz ist dem Kohlenstoff der dem Stickstoff benachbarten Methylengruppe zuzuordnen. Der Kohlenstoff der Carbonylfunktion zeigt ein Dublett bei 171,9 ppm ($^{2}J_{P^{13}C}$ = 4,4 Hz).

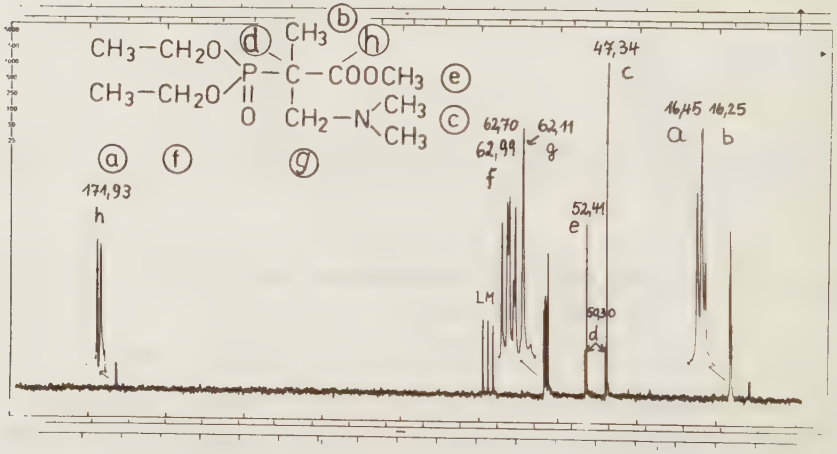


Abb. 18 : 25,2 MHz - ^{13}C-NMR-Spektrum von 46 ($CDCl_3$)

Das IR-Spektrum der Verbindung 46 zeigt außer den charakteristischen P-O-Alkyl- und P=O-Schwingungen (1025 und 1250 cm^{-1}) bei 1735 cm^{-1} die Carbonylabsorption und bei 2760 cm^{-1} die N-CH_3-Valenzschwingungsbande.

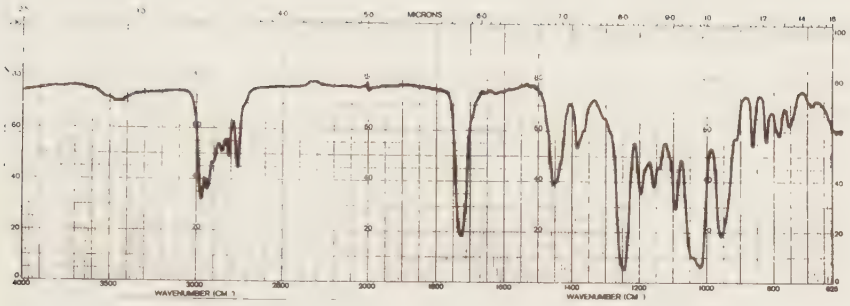


Abb. 19 : IR-Spektrum von 46 (Film)

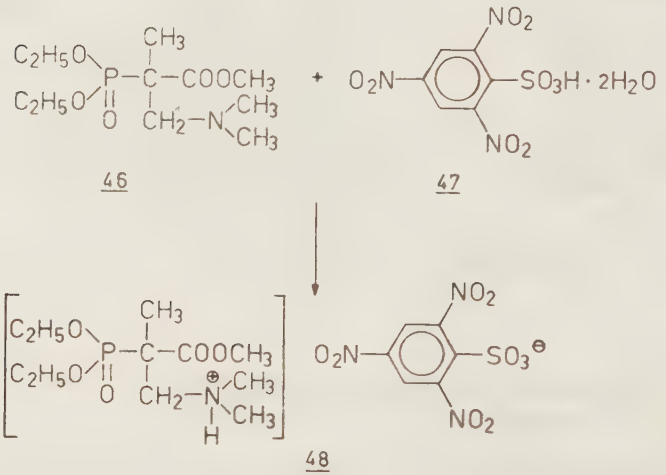
6.3.3. Überführung in die Salze 48 und 50

Um aus 46 das Pikrylsulfonat 48 herzustellen, fügte ich die berechnete Menge heiß-gesättigter, ethanolischer Pikrylsulfonsäurelösung (47) +) dem mit 5 ml Benzol vermischten Phosphonester zu. Nach einigen Tagen war die Mischung zu einer rotbraunen, kristallinen Masse erstarrt. Die Verunreinigung - Natriumpikrat und Natriumpikrylsulfonat - ließ sich mit Ethanol und Ether auswaschen. Nach Umkristallisieren resultierten

---

+) Die Pikrylsulfonsäure wurde nach einer Vorschrift von C. Willgerodt [48] durch Umsetzen von Pikrylchlorid mit Natriumhydrogensulfit und anschließend saurer Hydrolyse gewonnen.

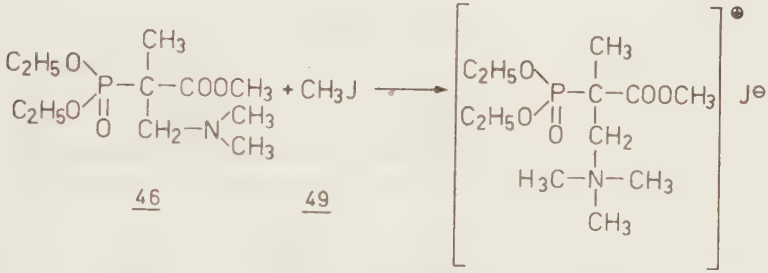
längliche, farblose Kristalle. Sie ließen sich, da sie nicht hygroskopisch waren, gut mittels Elementaranalyse bestimmen. Der Schmelzpunkt lag zwischen 104° und 105° C.



Da die NMR-Spektren den vorausgegangenen gleichen, erübrigt sich eine Abbildung. Die beiden aromatischen Protonen des Pikrylsulfonsäurerestes treten bei 8,62 ppm in Resonanz. Durch die Verwendung deuterierten Methanols und Acetonitrils tauschte das Proton der Sulfonsäuregruppe gegen Deuterium aus.

Im IR-Spektrum finden sich außer den für Phosphonester charakteristischen Absorptionsbanden, die von aromatischen Protonen (3045, 1605 cm^{-1}), die SO_3-Valenzschwingung und die der $C\text{-}NO_2$-Gruppen (1544, 1350 cm^{-1}).

46 bildete, mit überschüssigem Methyliodid versetzt, innerhalb eines Tages Kristallisationskeime aus. Nach Zugabe einer Ether/Alkohol-Mischung fiel das quartäre Methoiodid (50) rasch und vollständig aus. Nach Absaugen des überschüssigen Methyliodids kristallisierte ich aus Ethanol um und erhielt farblose Kristalle, die bei 129° C schmolzen.



46 49 50

Das NMR-Spektrum zeigt bei 1,42 ppm das Triplett der beiden Ethoximethylgruppen. Bei 1,84 ppm liegt der Schwerpunkt des Dubletts von (b) . Die neun äquivalenten Protonen der am quartären Stickstoff gebundenen Methylgruppe zeigen bei 3,54 ppm ein scharfes Singulett; desgleichen bei 4,05 ppm die drei Protonen der Methoxicarbonylgruppe. Das AB-Muster der dem chiralen Kohlenstoffatom benachbarten Methylengruppe wird hier in die beiden Quartetts der Protonensignale der beiden Ethoximethylengruppen geschoben, so daß nur zwei Signale des A-Teils bei etwa 4,15 ppm gesehen werden.

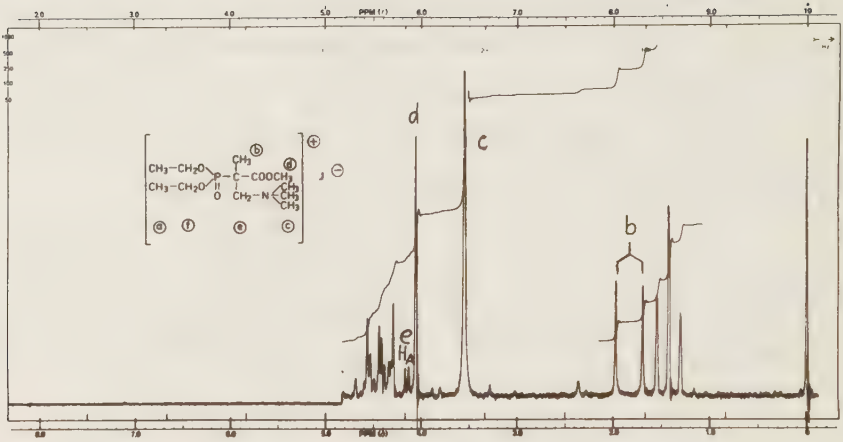


Abb. 20 : 60 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum von 50 (CH_3NO_2)

Außer N-Chlormethyl-dimethylamin (28) setzte ich bei 21 erfolgreich die Iminiumsalze N-Chlormethyl-piperidin (51), N-Chlormethyl-morpholin (52) und N-Chlormethyl-pyrrolidin (53) ein.

6.3.4. Umsetzung mit N-Chlormethyl-piperidin 51

In gleicher Weise gelten die obigen Feststellungen auch für die Gewinnung des 1-Piperidino-2-methoxicarbonyl-2-di-ethyl-phosphonopropans (54), das ebenfalls in guter Ausbeute erhältlich war. Auffallend war bei der Destillation der starke Rücklauf infolge des höheren Siedepunktes. Nach Ummanteln der

Apparatur mit einem speziellen Isolierschaumstoff ging die Destillation dann jedoch zügig vonstatten.

6.3.5. Überführung in das Pikrylsulfonat 55

In der eben beschriebenen Weise wurde ein Pikrylsulfonat hergestellt, welches jedoch erst nach Wochen auskristallisierte. Es wurde in einer 90prozentigen Ausbeute gewonnen und zeigte einen Schmelzpunkt von 145 - 146° C.

6.3.6. Spektrendiskussion von 54 und 55

Das in Tetrachlorkohlenstoff vermessene NMR-Spektrum ist schwierig zu interpretieren, da viele Resonanzsignale überlappen. Beim Zufügen von Benzol treten jedoch Verschiebungen auf, die das Bild entzerren und die Zuordnung erleichtern. Da wesentliche Teile der früher erläuterten Spektren erhalten bleiben, fällt die Interpretation nicht schwer. Man findet bei 1,18 ppm das Triplett der Protonen von (a), welches mit den Resonanzen (b) und dem Dublett der Methylprotonen (c) (δ = 1,57 ppm, J_{PH} = 16 Hz) überlappt. Die dem Piperidinstickstoff benachbarten vier Protonen (d) erscheinen bei 2,4 ppm und greifen noch in das ABX-Muster der Methylenprotonen (e) über. Die Schwerpunkte dieses Acht-Linien-Signals liegen bei 2,6 und 3,2 ppm. Die geminale Kopplung beträgt 13 Hz. Wie bei 46 nimmt das tieffeldige Proton H_A zum Phosphor

eine S_{cis}-Stellung ein, das hochfeldige H_B eine S_{trans}-Stellung. Dementsprechend findet man für die Kopplungen im einem Fall J_{PH} = 6 Hz (cis), im anderen J_{PH} = 7,5 Hz (trans). Das Singulett der Estermethylprotonen erscheint bei 3,50 ppm, und die Resonanzen der Ethoximethylenprotonen bieten das gewohnte Bild zweier ineinandergeschobener Quartetts.

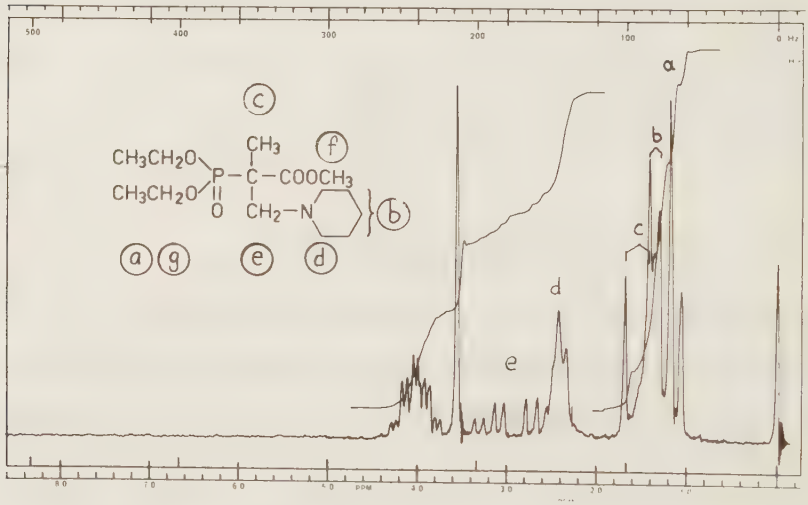


Abb. 21 : 60 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum von 54 (CCl_4/C_6H_6, 2:1)

Im NMR-Spektrum des Pikrylsulfonates 55 treten aufgrund weiterer gegensätzlicher Verschiebungen die einzelnen Signale noch deutlicher in Erscheinung. Man sieht das Triplett der Protonen von (a) bei 1,40 ppm und das Dublett von (c) bei 1,57 ppm. Die Piperidinprotonen erscheinen als breite Signale bei etwa 1,85 ppm bzw. 3,63 ppm. Unter letzterem liegen die diastereotopen Methylenprotonen (e). Die Estermethylprotonen

und die vier Protonen von (g) zeigen das erwartete Aufspaltungsmuster. Das N-H-Proton stellt ein Singulett bei 2,30 ppm dar und die beiden äquivalenten Protonen (i) eines bei etwa 8,6 Hz.

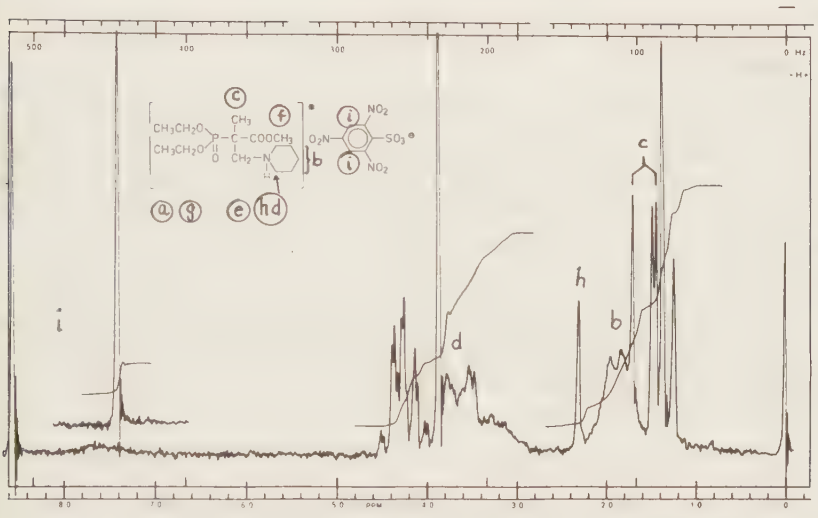


Abb. 22 : 60 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum von 55 (CH_3NO_2)

6.3.7. Umsetzung mit N-Chlormethyl-morpholin (52)

Hingegen gewann ich durch Umsetzen mit N-Chlormethyl-morpholin (52) die entsprechende Morpholinbase 56 in weniger guten Ausbeuten. Auch in der Wärme und bei erhöhter Reaktionszeit (20 Stunden) setzte sich wegen der geringen Löslichkeit des Iminiumsalzes nicht alles um. Das α-halogenierte Amin und das Metallhalogenid wurden in Wasser gelöst, und nach dem Abtrennen

vom Ausgangsprodukt im Sauren wurde die entstandene Base 56 im alkalischen Milieu mittels Ether extrahiert. Ich mußte die Operation wiederholen, weil im Rohprodukt größere Mengen des Ausgangsphosphonesters enthalten waren, als der Ether aufzunehmen imstande war. Um analysenreines Produkt zu bekommen, destillierte ich schließlich nochmals möglichst behutsam an der Ölpumpe.

Beim Behandeln von 56 mit gesättigter alkoholisch-benzolischer heißer Pikrylsulfonsäurelösung (47) trat spontane Fällung eines bräunlichen, schmierigen Niederschlages auf. Nach scharfem Absaugen und Waschen mit Ethanol und Ether erhielt ich ein blaßgelbes, nicht hygroskopisches Salz. Es schmilzt bei 283 - 285° C unter Zersetzung und entspricht in den Analysendaten nicht dem erwarteten Pikrylsulfonat.

6.3.8. Umsetzung mit N-Chlormethyl-pyrrolidin(53)

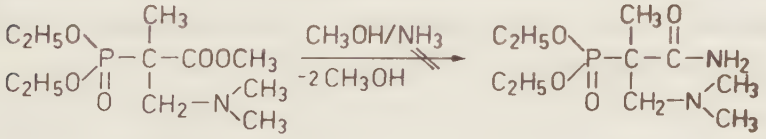
Die Umsetzung zum 1-Pyrrolidino-2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphonopropan (58) verlief wiederum zufriedenstellend, weil Carbanion und Iminiumsalz nahezu vollständig miteinander reagierten. Auch hier wandte ich nach der Destillation an der Ölpumpe die geschilderte Extraktion im Alkalischen an.

Die Base reagierte, mit Pikrylsulfonsäurelösung (47) versetzt, spontan und unter Wärmetönung zu einer kristallinen Masse, die sich jedoch rot verfärbte und nicht reinigen ließ. Als einzige der beschriebenen Verbindungen erhielt ich hier mit

alkoholischer Pikrinsäure einen Niederschlag, der sich ebenfalls allen Reinigungsversuchen widersetzte.

6.3.9. Versuche zur Herstellung weiterer Salze

Trotz vieler Versuche wurden andere Salze nicht erhalten. Aus alkoholischer, benzolischer, wäßriger Lösung oder aus Mischungen der Lösungsmittel waren Perchlorat, Pikrat, p-Toluolsulfonat oder Tartrat nicht zu gewinnen, wobei das Ausbleiben der Pikratbildung wegen vermutlich reversibel verlaufender Reaktion [42] nicht verwunderlich war. Aber auch das Umwandeln des Pikrylsulfonates 48 und des quartären Methoiodids 50 in die freie Base und Fällen als Tartrat oder p-Toluolsulfonat führte nicht zu den erhofften Kristallen. Desgleichen blieb den Bemühungen, 50 am stark basischen Ionenaustauscher in das quartäre Hydroxid zu überführen und dann mit Weinsäure oder p-Toluolsulfonsäure in das entsprechende Tartrat bzw. p-Toluolsulfonat umzuwandeln, der Erfolg versagt. In dem Bestreben, die Base 46 als kristallines Salz zu erhalten, versuchte ich auch vergeblich, durch Behandeln mit in Ethanol absorbiertem Ammoniakgas ein Säureamid zu gewinnen.

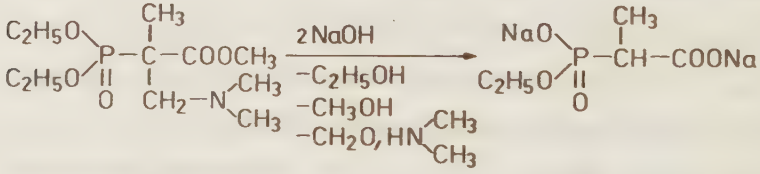


46 59

Die spektroskopischen Untersuchungen ergaben keine Anhaltspunkte für eine erfolgte Umsetzung.

6.3.10. Verseifungsreaktionen der Verbindungen 46, 54, 56 und 58

Die vorstehend beschriebenen Verbindungen wurden durch Erhitzen unter Rückfluß mit verdünnter wäßrig-alkoholischer Natronlauge verseift. Hierbei fand - wie das Massenspektrum zeigte - stets eine Spaltung der C-C-Bindung statt. Ich isolierte also nicht die erwarteten Dinatriumverbindungen der ß-Aminophosphonbasen, sondern lediglich das Dinatriumsalz des 1-Methoxicarbonylethyl-1-phosphonsäure-di-ethylesters (21). Am Beispiel der Verbindung 46 sei diese Reaktion dargestellt.



46 60

Es fiel nach etwa einstündigem Kochen ein farbloses, amorphes Pulver an, das ich nach Waschen mit Alkohol und Ether in sehr reiner Form erhielt.

7. Umsetzungsversuche anderer Phosphonsäureester

Die anderen Phosphonester 22, 23, 24, die ich in derselben Weise mit Iminiumsalzen umzusetzen versuchte, ließen sich aus unterschiedlichen Gründen nicht aminoalkylieren.
Nach erfolgter Carbanionbildung des häufig verwendeten Phosphonesters 22 beobachtete ich nach Zusetzen verschiedener Iminiumsalze stets einen Temperaturanstieg des Gemisches und Ausfällen des Metallhalogenids, wie ich es von den bisherigen Reaktionen gewohnt war. Nach dem Aufarbeiten, das ich sowohl durch Destillieren als auch Extrahieren der Basen mit Ether im Alkalischen vornahm, isolierte ich jedoch nur Ausgangsprodukte. Offenbar finden hier rückläufige, schnell verlaufende Reaktionen statt, die die Isolierung der Aminoalkyl-Verbindung unmöglich machen.
Nicht anders verhielt es sich mit dem Cyanomethylphosphonester 23, den ich jedoch später durch eine Mannich-Reaktion aminoalkylieren konnte.
Durch Austausch der α-ständigen Methyl- gegen eine Phenylgruppe im Phosphonester 21 erhielt ich den Phosphonester 25, dessen Umsetzungen mit Iminiumsalzen besonders im Hinblick auf die zu erwartenden einfacheren ^{1}H-NMR-Spektren von Interesse waren. Bei der mit Natriumhydrid vorgenommenen Carbanionbildung fiel jedoch das Metallsalz voluminös und frühzeitig aus, so daß ein weiteres Verarbeiten unmöglich wurde.
Abschließend läßt sich sagen, daß die Reindarstellung der ß-Dialkylaminoalkylphosphonester aus folgenden Gründen problematisch ist: erstens wegen des bei der Herstellung

anfallenden Metallhalogenids in äußerst verteilter Form, dessen quantitative Abtrennung - wie bereits erwähnt - von Vorteil ist, um eine Spaltung zu Monoalkylphosphonestern zu verhindern, zweitens wegen der erforderlichen hohen Ölbadtemperaturen bei der Destillation, die reversible Reaktionen und Polimerisation begünstigen,und drittens wegen ihrer hygroskopischen Eigenschaften. Daher ist es ratsam, anstelle von Stickstoff als Inertgas das spezifisch schwerere Argon zu verwenden. Anhand nachfolgend dargestellter IR-Spektren, die bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 55 % im Abstand von 10 Sekunden aufgenommen wurden, läßt sich die starke Tendenz, Luftfeuchtigkeit anzuziehen und Wasserstoffbrücken auszubilden, demonstrieren. Bereits im dritten Spektrum sieht man deutlich die Ausbildung der charakteristischen O-H-Valenzschwingungen bei 3480 cm^{-1}.

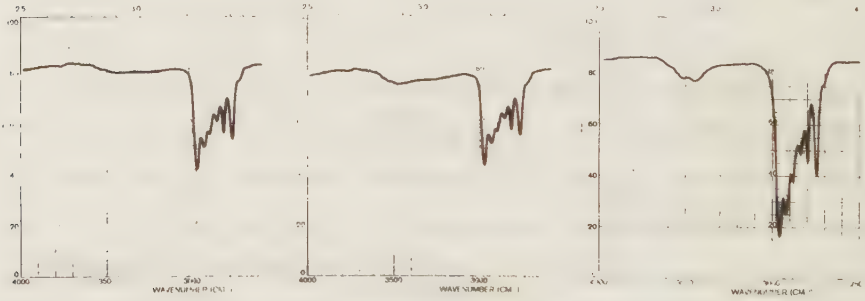
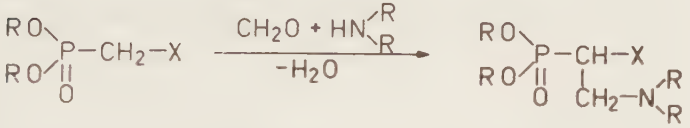


Abb. 23: IR-Spektrum von 74 (Film)

8. Umsetzungsversuche mit den Phosphonsäureestern 11 - 14 nach Mannich

Im zweiten Teil der Arbeit sollte versucht werden, die vorstehend beschriebenen Verbindungen mittels Mannich-Reaktionen zu gewinnen.



11-14 61-64

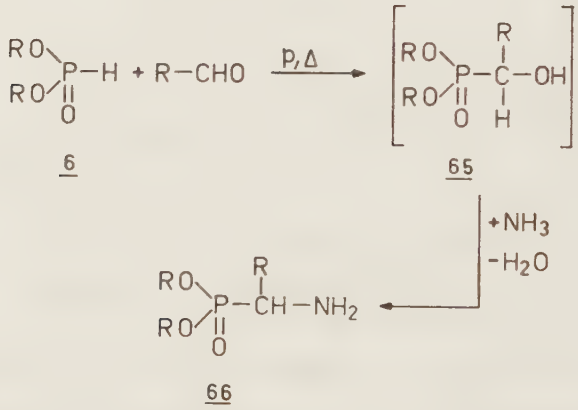
R= CH_3, C_2H_5

X= $COOCH_3, COCH_3, CN, COOC_2H_5$

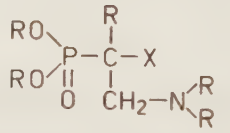
Diese der Aminoalkylierung CH-acider Stoffe dienende Dreikomponenten-Kondensation ist seit ihrer Entdeckung vielseitig variiert und ausgebaut worden. Bemerkenswert ist vor allem der geringe präparative Aufwand und die breite Anwendbarkeit wie Überblicke von Reichert [49], Hellmann und Opitz [50] sowie in neuerer Zeit Tramontini [51] zeigen.

Über Kondensationen phosphorhaltiger Komponenten ist weniger bekannt. Einige PH-acide Stoffe sind erfolgreich aminoalkyliert worden, so Phosphinsäureester, Thiophosphinsäureester, Phosphonigsäureester, Unterphosphorige Säure und die Orthophosphorsäure [49-51]. Erwähnt sei ein Beitrag von Fields [52], der Phosphorigsäureester bei Raumtemperatur umsetzte und als Zwischenprodukte N-Halbacetale annahm. Dem entgegen stehen Untersuchungen russischer Forscher [53], die Reaktionen in der

Siedehitze oder unter Druck ausführten und als Zwischenprodukte α-Hydroxialkanphosphonsäureester postulierten, die dann mit sekundären Aminen oder Ammoniak zu α-Aminophosphonsäureestern nach folgender Gleichung umgesetzt wurden:



Über Synthesen aminoalkylierter Produkte des Typus,



R = Alk., Ar.
X = CN, COR, COOR

der strukturelle Ähnlichkeit mit Malonsäure aufweist, ist auch in Veröffentlichungen der siebziger Jahre [51,58] nichts bekannt geworden.

Die α-ständige Methylengruppe der im Mittelpunkt dieser Untersuchungen stehenden Verbindungen sollte genügend aktiviert sein, um als CH-acide Komponente eine Mannich-Kondensation einzugehen, da die Nukleophilie sowohl durch die P=O als auch eine C=O bzw.C≡N-Gruppierung hervorgerufen wird. Hünig und Boes [54] haben für CH-acide Verbindungen, die der Kondensation unterworfen werden, folgende Reaktivitätsreihe aufgestellt:

NO_2 CHO $COCH_3$ CN $COOC_2H_5$ $CONH_2$ COOH SO_2CH_3

$SOCH_3$ C_6H_5

Dabei gelingt die Aminomethylierung bereits mit nur einer aktivierenden Gruppe, wenn es sich um die ersten drei Glieder der Reihe handelt: Nitroparaffine, Aldehyde und Ketone gehen die Kondensation leicht ein, während bereits Acetonitril durch einen weiteren Substituenten aktiviert werden muß. Da die oben angegebene Reihe nicht den Einfluß der P=O-Gruppierung berücksichtigt, weicht sie von der Pudovik'schen Reihe auf Seite 8 ab.

Für den Versuch, diese Phosphonverbindungen zu aminoalkylieren, galt es, den Reaktionsablauf zunächst möglichst durchsichtig zu gestalten. Also wählte ich Komponenten, die sich schon vielfach bei der Kondensation anderer CH-acider Verbindungen bewährt hatten. Als Mittelkomponente Formaldehyd, als Aminkomponenten sekundäre Amine abgestufter Basizität, deren Reste relativ klein sind; zunächst die Aliphaten Dimethylamin oder Diethylamin, dann die heterozyklischen Amine Piperidin, Pyrrolidin und Morpholin. Gemäß der Pudovik'schen Reaktivitäts-

reihe war einerseits von dem Cyanomethyl-phosphonsäure-di-ethylester (13) und dem 2-Oxo-propyl-1-phosphonsäure-di-ethylester (14) gute Reaktion zu erwarten, obwohl theoretisch beide Wasserstoffatome für die Kondensation zur Verfügung standen. Dies sollte jedoch durch die entsprechende Zugabe von Amin und Formaldehyd gesteuert werden. Der knapp bemessene Lösungsmittelzusatz (Alkohol, Dioxan, Toluol) sollte die Reaktionsgeschwindigkeit nur wenig beeinflussen. Ein Säurezusatz unterblieb, da die Basen stark und die Phosphonverbindungen acide genug erschienen.

Andererseits galt zunächst einmal zu klären, inwieweit nach den mit Iminiumsalzen gemachten Erfahrungen die Mannich-Reaktion überhaupt zum Zuge kam und die entstehenden α-Aminoalkylierungsprodukte stabil waren.

8.1. Versuche mit in α-Stellung nicht substituierten Phosphonverbindungen in ethanolischer Lösung

Zur Umsetzung der Phosphonester 13 und 14 wurden je 0,1 Mol der Komponenten - Phosphonester, Formaldehyd und Dimethylaminlösung - unter Rückfluß in alkoholischer Lösung fünf Stunden lang erhitzt und nach Entfernen des Lösungsmittels destilliert. Die erwünschte Reaktion trat nicht ein. Ich erhielt neben Ausgangsprodukten nur harzige, undestillierbare Bestandteile. Modifikationen der Versuchsbedingungen wie Reaktionsverlängerung, -verkürzung, Verwendung anderer Alkohole führten nicht zu dem erhofften Ergebnis.

8.2. Umsetzungsversuche in ethanolischer Lösung unter Bindung des Kondensationswassers

Da ich das Entstehen beständiger ß-Dialkylaminoalkylphosphonsäureester in Gegenwart von Wasser für wenig wahrscheinlich hielt, versuchte ich statt wäßriger Lösungen Paraformaldehyd und Diethylamin einzusetzen. Dadurch war ferner eine Verschiebung des chemischen Gleichgewichtes in die gewünschte Richtung hin zu erwarten, besonders dann, wenn das sich bildende Kondensationswasser durch zugesetzte Trockenmittel abgefangen wurde. Das zugefügte getrocknete Natriumcarbonat entfernte ich vor der Destillation aus den vorne genannten Gründen stets durch Abnutschen. Aber bereits die Auswertung erster Experimente zeigten, daß dadurch allein das Problem nicht zu lösen war.

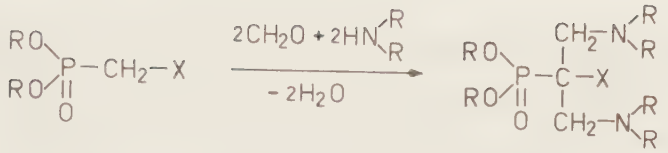
8.3. Einflüsse durch Lösungsmittel

Um andere Gründe für das Ausbleiben der Reaktion zu finden, durfte ich auch die Einflüsse der Lösungsmittel und der Säurezusätze nicht unbeachtet lassen.
Ich untersuchte daher zunächst, ob der bisher benutzte Ethylalkohol etwa die Reaktion dahingehend beeinflußte, daß er durch Acetalbildung den Paraformaldehyd dem Gemisch entzog. Dies fand ich nicht bestätigt. Trotzdem ersetzte ich Ethanol bei einigen Versuchen durch höher siedendes Dioxan und Toluol, um die lange Reaktionszeit zu verkürzen. Aber unter Dioxan wich die Reaktion dahingehend aus, daß sich der Paraformaldehyd, dem ich zum

schnelleren Depolimerisieren etwas Salzsäure zugesetzt hatte, im Kühler abschied. Schließlich verzichtete ich ganz auf die Verwendung von Solventien.

8.4. Umsetzungsversuche mit Aminhydrochloriden

Mehrere Autoren erwähnen den günstigen Einfluß von Säure. Seit der Synthese von Gramin Anfang der dreißiger Jahre wird vielfach Eisessig vorgeschlagen [55,56]. Dornow et al. [57] konnten zeigen, daß sich der Zusatz von 0,01 Äquivalenten N-Salzsäure ebenfalls positiv auswirkt, ein weiterer Zusatz hingegen die Ausbeute verringert. Auch die salzsauren Salze der sekundären Amine sind häufig verwandt worden. Allgemein gilt für die Bemessung des Säurezusatzes, daß das natürliche nukleophile Potential nicht zu sehr verändert werden darf. Versuche in dieser Richtung schienen mir mit den unsubstituierten Phosphonestern wegen der bisherigen Erfahrungen nicht vielversprechend zu sein. Dennoch führte ich einige Kondensationsversuche mit den Phosphonestern 12 - 14 unter Verwendung des Dimethylaminhydrochlorids in heißer ethanolischer Lösung durch. Die Kondensationen traten nicht ein; nach dem Abkühlen kristallisierte lediglich das salzsaure Salz der Base unverändert aus. Während von den verwandten sekundären Aminen und auch vom Formaldehyd keine Nebenreaktionen zu erwarten waren, konnten bei diesen Phosphonestern Mehrfachkondensationen nicht ausgeschlossen werden.



11 – 14 67 – 70

R = CH_3, C_2H_5

X = CN, $COOCH_3$, COR

Diese Verbindungen sind ebenfalls noch nicht beschrieben worden. Die spektroskopischen Daten ließen diesen Schluß nicht zu: das sicherlich scharfe, durch die zwölf äquivalenten Protonen der beiden Dimethylamino-Gruppen hervorgehobene Singulett bei δ = 2,2 ppm fand sich im ^{1}H-NMR-Spektrum nicht. Ich gewann auch hier nur Flüssigkeiten, deren hochsiedende Anteile unveränderten Phosphonester darstellten. Ein mehr oder minder großer Teil verharzte beim Destillieren. Das dürfte auf Polykondensationen schließen lassen.

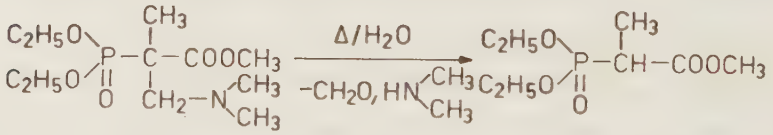
Diese Resultate waren insofern überraschend, weil auch die Umsetzungen mit α -halogenierten Aminen nicht zum Ziel geführt hatten. Hier wie da wurden entweder die Ausgangsprodukte zurückerhalten oder beim längeren Erhitzen trat Zersetzung ein.

Die Mannich-Reaktion konnte sich nicht durchsetzen. Als Gründe dürften die vorne erwähnten Eliminierungen und reversiblen Reaktionen anzusehen sein.

9. Versuche mit in α-Stellung alkylierten Phosphonestern

Die Tatsache, daß Amineliminierung nur stattfinden kann, wenn ß-ständige H-Atome vorhanden sind, hatte ich mir schon bei den früheren Umsetzungen mit Iminiumsalzen zunutze gemacht. Erwartungsgemäß sollten die analogen Mannich-Kondensationen ohne Schwierigkeiten herstellbar sein.

So wählte ich für die weiteren Versuche den inzwischen schon oft gehandhabten Phosphonester (21), die Amine Morpholin, Piperidin, Pyrrolidin sowie Dimethyl- bzw. Diethylamin und als Mittelkomponente Paraformaldehyd. Aber auch mit den in α-Stellung alkylierten Phosphonestern führten die in der vorstehenden Weise vollzogenen Aminoalkylierungsversuche nicht sofort zum Erfolg, sondern erst nachdem das entstehende Kondensationswasser azeotrop entfernt wurde. Offensichtlich bewirkt die Anwesenheit von Wasser vor allem bei höherer Reaktionstemperatur eine rückläufige Mannich-Reaktion.

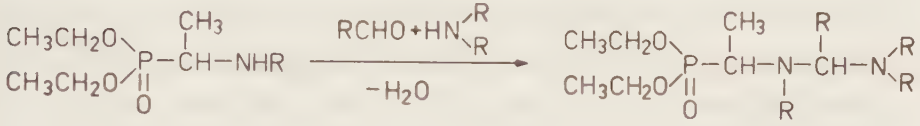


46 21

Diese rückläufige Reaktion wird durch Säuren oder Laugen beschleunigt. So führte die Verseifung mit wäßriger oder alkoholischer Natronlauge nicht zur erwarteten Dinatriumverbindung der ß-Aminophosphonbasen, sondern analog zu den Versuchen mit Iminiumsalzen lediglich zum Dinatriumsalz des Ausgangsesters 21.

9.1. Kondensationen am Wasserabscheider

Die Anwendung der azeotropen Wasserentfernung bei Aminoalkanphosphonsäuren ist nicht neu. So haben ganz kürzlich auch Issleib und Hannig [58] verschiedene N-substituierte ß-Aminoethanphosphonsäureester folgender Strukturformel hergestellt:



71 R=H, Alk, Ar. 72

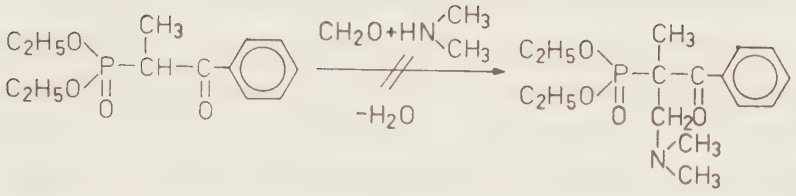
Die erfolgreichen Kondensationen der im experimentellen Teil beschriebenen Verbindungen erfolgten in einer "Eintopfreaktion". Die Komponenten wurden entweder der Reihe nach in einem Dreihalskolben vereinigt, oder Amin und Aldehyd wurden vorgemischt und dann zum Phosphonester in einer Portion gegeben. Günstig erwies sich das Rühren der Mischung oder das Hindurchleiten eines schwachen Inertgasstromes. Das entstehende Kondensationswasser wird azeotrop mit Benzol, das zugleich Lösungs- und Schleppmittel darstellt, entfernt. Die Reaktionsdauer war unterschiedlich lang. Sie betrug zwischen sechs und sechsunddreißig Stunden. Der Fortgang ließ sich durch die sich abscheidende Wassermenge bequem verfolgen. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch etwas gekocht. Ein zu langes Erhitzen ist allerdings im Sinne der vorherigen Erörterung abträglich und läßt sie Ausbeuten sinken. Die Spektren der

erhaltenen Rohprodukte deuteten in vielen Fällen auf Verunreinigungen (eventuell Zersetzungsprodukte) hin. Die Aufarbeitung erfolgte destillativ, säulenchromatographisch oder durch Kombination beider Methoden. Auch das Ausschütteln aus kalter, wäßrig-alkalischer Lösungen mit Ether brachte häufig gute Resultate.

Die Reinigung der Basen ist zeitlich sehr aufwendig und geht unter ähnlich hohen Ausbeuteverlusten vonstatten wie die durch Umsetzung mit α-halogenierten Aminen erhaltenen Basen. Der Grund ist wohl hauptsächlich im Einsetzen einer reversiblen Reaktion zu suchen, die durch langsames und langes Aufarbeiten begünstigt wird. Schon früher hatte ich die Erfahrung beschrieben, daß man bei der destillativen Aufarbeitung am besten zügig destilliert. Der Nachteil liegt auf der Hand: entweder destilliert man große Mengen nicht analysenreiner Produkte oder kleine, oft minimale, jedoch sehr saubere.

9.2. Herstellung der Verbindungen

Die gut zugänglichen ß-Aminophosphonsäurederivate sind mit denen im ersten Teil der Arbeit vorgestellten identisch. Neu sind 1-Diethylamino-2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphonopropan (73) und 1-Dimethylamino-2-cyano-2-di-ethylphosphonopropan (74). Letzteres ließ sich nur in geringer Ausbeute darstellen. Keine reinen ß-Aminophosphonverbindungen erhielt ich aus der Reaktion mit dem ß-Oxo-alkan-phosphonsäure-di-alkylester (24).



24 75

Die CH-Acidität ist bei diesen Phosphonestern wahrscheinlich derart erhöht, daß die Aminoalkylierung sich nicht mehr durchsetzen kann; d.h. daß der Zerfall ebenso groß wie die Bildung ist. Dieses Verhalten erinnert an das der strukturell ähnlichen ß-Diketone, die Mannich-Reaktionen auch nicht zugänglich sind. So konnte ich beispielsweise feststellen, daß die Ausbeuten bei Verbindung 56 rapide fallen, wenn man durch Säurezusatz (Essigsäure) die Acidität erhöht und die natürliche günstige Korrelation der Reaktanten verändert. Im Versuch fiel die Ausbeute bei Zusatz von 15 ml Eisessig bezogen auf einen 0,1 Mol Ansatz von ca. 30 % auf 10 % ab.

Für das Entstehen der Verbindung 46 wäre anzumerken, daß mit wäßriger Dimethylaminlösung im Gegensatz zu früheren Umsetzungen befriedigende Resultate erzielt werden. Die Reinigung erfolgt destillativ. Die C-C-N-Bindung ist auch beim etwa vierzigstündigem Erhitzen am Wasserabscheider stabil. Schnell erfolgt jedoch die Spaltung beim Behandeln mit 15prozentiger Lauge im Sinne einer reversiblen Mannich-Reaktion.

Die freie Base ließ sich in abs. alkoholisch/benzolischer Lösung in ein Pikrylsulfonat überführen. Sie bildete ebenfalls ein quartäres Methoiodid beim Behandeln mit überschüssigem Methyliodid, nicht aber mit Ethyliodid. Unreine Fraktionen der Basen kristallisieren auch beim längeren Stehenlassen nicht

und lassen sich bestenfalls durch Animpfen zur Kristallisation bringen. Versuche, mittels bas. Ionenaustauscher zu anderen Salzen zu gelangen, verliefen wegen Zersetzung der Substanzen am Austauscher ergebnislos. Die Darstellung der analogen Nitrilverbindung 74 war aus zuvor erwähnten Gründen problematisch. Hier waren die Ausbeuteverluste bedingt durch die Reinigung besonders hoch. Stellvertretend für die anschließend genannten Verbindungen sei noch das NMR-Spektrum von 74 abgebildet.

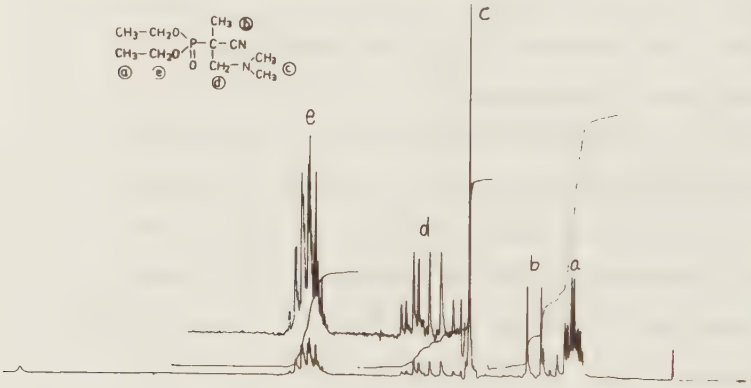


Abb. 24: 100 MHz- ^{1}H-NMR-Spektrum von 74 ($CDCl_3$)

Im phosphorentkoppelten Spektrum findet man erwartungsgemäß für die sechs Protonen der Ethoximethylgruppen (a) zwei gut unterscheidbare Tripletts bei δ= 1,06 ppm und δ= 1,09 ppm mit der Kopplungskonstanten J = 7 Hz. Bei 1,49 ppm erscheint das Singulett der entkoppelten Methylgruppe (b) und bei 2,21 ppm das der Protonen der Dimethylaminogruppe. Das AB-System der am chiralen Kohlenstoffatom gebundenen Methylengruppe zeigt vier Linien (δ= 2,51 ppm und 2,86 ppm). Die geminale Kopplung J_{AB} beträgt 13,6 Hz. Die beiden Quartetts der Ethoximethylenprotonen überlappen stark. Für die

chemische Verschiebung findet man 3,97 ppm und 4,05 ppm.

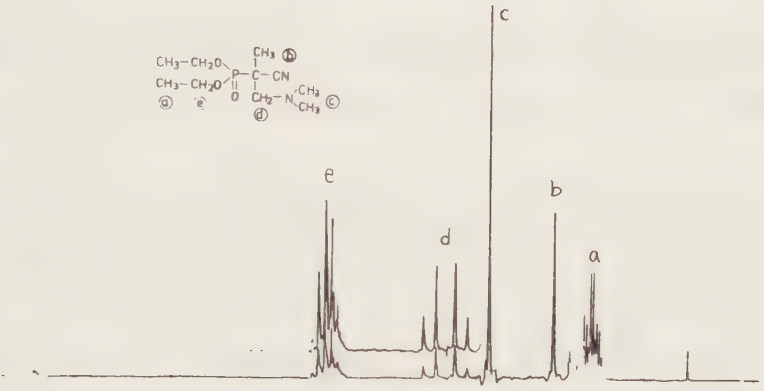


Abb. 25 : 100 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum von 74 ($CDCl_3$), phosphorentkoppelt

Im IR-Spektrum fällt neben den für Phosphonestern charakteristischen Schwingungen bei 1020 und 1250 cm^{-1} die Nitrilvalenzschwingung bei 2220 cm^{-1} auf.

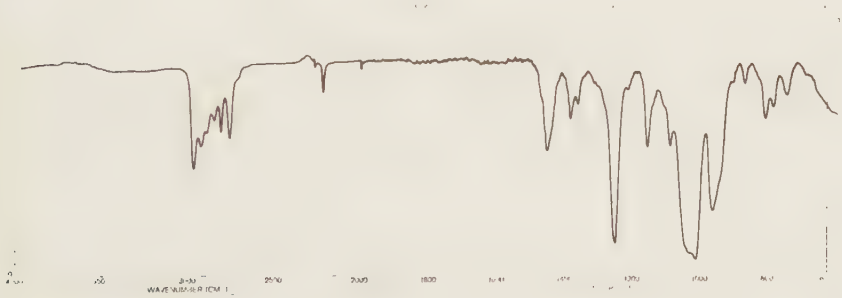


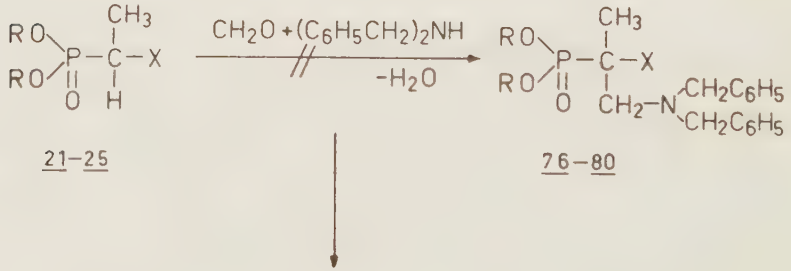
Abb.26 : IR-Spektrum von 74 (Film)

Bei Verbindung 73 bewährte sich die Reinigung an einer Säule mit basischem Aluminiumoxid, Ether/Dioxan als Fließmittel.

Ich gewann aus Verbindung 56 nach der üblichen Weise ein Pikrylsulfonat, das sich jedoch Reinigungsversuchen widersetzte.

Problemlos ließen sich die Verbindungen 58 und 54 durch Mannich-Reaktion darstellen. Auffällig war, daß 58 keiner gesonderten Reinigungsoperation unterzogen werden brauchte. Während Pikrylsulfonat und quartäres Methoiodid nur schmierige, nicht zu reinigende Fällungen ergaben, erhielt ich das Pikrylsulfonat der Verbindung 54 in sehr schön ausgebildeten Kristallen.

Vergeblich waren indes alle Bemühungen, Dibenzylamin in die Mannich-Reaktion einzubringen. Hier stand ausschließlich die Bildung des N,N-Acetals im Vordergrund, welches sich offenbar unter den Kondensationsbedingungen nicht in das für eine Mannich-Reaktion erforderliche Carbenium-Immoniumion umzuwandeln vermochte.

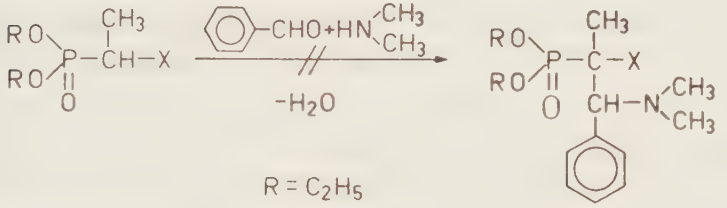


21–25 76–80

$(C_6H_5CH_2)_2N-CH_2-N(CH_2C_6H_5)_2$

81

Den eingesetzten Phosphonester gewann ich daher quantitativ zurück. Ebenso erfolglos blieb der Versuch, anstelle des räumlich einfachen Formaldehyds Benzaldehyd als Mittelkomponente zu nehmen:



$R = C_2H_5$

21, 23 $X = CN, COOCH_3$ 82, 83

Abschließend sei noch vermerkt, daß bei pharmakologischen Untersuchungen an Protozoen, Bakterien und Zecken keine Wirksamkeit der Verbindung 46 festgestellt werden konnte.

10. Zusammenfassung

Vorliegende Arbeit berichtet über Versuche zur Darstellung einiger ß-Dialkylaminoalkyl-, ß-Alkoxialkyl- und ß-Thioalkylphosphonsäureester.

Ausgehend von Diethyl- oder Triethylphosphit werden nach Michaelis-Becker oder Michaelis-Arbuzov Alkoximethyl-, Cyanomethyl- und Acylmethyl-phosphonsäureester hergestellt, deren aktive Methylengruppen zusätzlich durch die benachbarte Phosphongruppe [>P (O)] aktiviert sind.

Voraussetzung für das Gelingen der Aminoalkylierungen ist, daß die aktivierte Methylengruppe zuvor substituiert wird, andernfalls wird das in ß-Stellung zum Stickstoff befindliche Proton der Umsetzungsprodukte mit dem Dialkylaminrest als sekundäres Amin eliminiert.

Die elektrophile Substitution geeigneter Amine gelingt dann sowohl durch Umsetzen der entsprechenden Carbanionen mit Iminiumsalzen, als auch durch Mannich-Reaktionen. Während sich die Aminoalkylierungen mit Iminiumsalzen entsprechend der Eigenschaften der Komponenten aufwendig gestalten, lassen sich die Mannich-Kondensationen einfacher durchführen. Auch der zeitliche Aufwand ist geringer, und die Ausbeuten sind etwas besser.
Das Entstehen der Aminoalkylierungsprodukte wird spektroskopisch belegt.

Bei den synthetisierten Verbindungen handelt es sich um hygroskopische, schwierig zu reinigende, nicht kristalline Stoffe, die beim längeren Erhitzen oder mehrmaligem Destillieren fortschreitende Zersetzung erleiden. Erhitzen mit Säuren oder Laugen führt unter Verlust der Aminoalkylgruppierung zu den Ausgangsverbindungen. Von einigen Basen können einfach zu reinigende und nicht hygroskopische Salze gewonnen werden.

Die Darstellung von ß-Alkoxialkyl- und ß-Thioalkylphosphonsäureestern durch Umsetzen mit α-halogenierten Ethern und α-halogenierten Thioethern gelingt ebenfalls nur nach Monoalkylierung der aktivierten Methylengruppe der Ausgangsphosphonester.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen

Wichtige Voraussetzung für das Gelingen der Versuche, an denen α-halogenierte Amine, Ether oder Thioether beteiligt sind, ist der Ausschluß von Luftfeuchtigkeit. Daher müssen Schliffapparaturen verwendet werden, die nötige Arbeitsoperationen wie Umsetzen, Trennen, Reinigen und Trocknen unter Feuchtigkeitsausschluß ermöglichen. Die Apparaturen werden durch mehrfaches, gründliches Abflammen (Thermometer!) und Durchleiten eines kräftigen Stickstoff- bzw. Argonstromes von der Restfeuchte befreit und während der vorgenannten Arbeitsoperationen begast. Der den Stahlflaschen entnommene Stickstoff bzw. das Argon durchläuft vor Verwendung die spezielle Trockenapparatur für Gase der Fa. Normag. Vor Wasserstrahlpumpen ist stets eine Trockenanlage mit Blaugel und Siccapent® angebracht.
Die hauptsächlich verwendeten Lösungsmittel Ether, Dioxan, Acetonitril sowie Benzol, Toluol und Ethanol, werden nach den allgemein üblichen Methoden gereinigt und getrocknet: Ether und Dioxan durch Stehenlassen über Calciumchlorid und Einpressen von Natrium, für höchste Ansprüche aber durch Kochen mit Lithiumaluminiumhydrid. Acetonitril wird über Phosphorpentoxid und Pottasche gekocht und von diesen abdestilliert. Benzol und andere Kohlenwasserstoffe werden über Natrium aufbewahrt, nachdem sie zuvor über Natrium destilliert wurden. Schließlich wird Ethanol durch Kochen mit Phthalsäureethylester und Aufbewahren über Molekularsieb 3 Å getrocknet. Das zur Aminalabspaltung verwendete Acetylchlorid bzw. -bromid wurde meist vor Anwendung destilliert. Die Aminale Bis-dimethylamino-

methan (54), Bis-morpholino-methan (55), Bis-piperidino-methan (56) und Bis-pyrrolidino-methan (57) wurden nach der von Böhme und Kreutzkamp [63] angegebenen Vorschrift durch Eintragen von Paraformaldehyd in das jeweilige Amin unter gelindem Erwärmen hergestellt. Die Reaktion ist stark exotherm, und die Mischung trübt sich durch ausgeschiedenes Wasser. Nach Trocknen über festem Natriumhydroxid bzw. Kaliumcarbonat (frisch geglüht) wird abgetrennt und destilliert. Das Destillat wird bei längerem Nichtgebrauch über Natrium aufbewahrt. Bei Bis-dimethylamino-methan bilden sich zwei Phasen. Hier trennt man im Scheidetrichter ab und trocknet mit festem Natriumhydroxid.

Die α-halogenierten Amine [64] erhält man durch Spaltung der Aminale mit Säurechloriden in abs. Ether. Der Halogengehalt der α-halogenierten Amine wurde argentometrisch nach Volhard bestimmt: Die Probe wird in einen mit 20,0 ml Wasser beschickten Titrierbecher eingewogen, gelöst und mit 4 ml 3 N-Salpetersäure versetzt. Nach 10 Minuten erfolgte Zugabe von 20,00 ml 0,1 N-Silbernitrat und 5 ml Toluol. Nach kräftigem Schütteln wird mit 0,1 N-Ammonium-thiocyanatlösung zurücktitriert.

Der Aminstickstoff wurde acidimetrisch bestimmt: zu 20,00 ml vorgelegter 0,1 N-Salzsäure wiegt man die Probe, löst und verdünnt mit Wasser. Überschüssige Säure wird mit 0,1 N-Natronlauge zurücktitriert, Bromphenolblau als Indikator.

Der Formaldehydgehalt wurde nach der Dimedon-Methode [65] ermittelt.

Die Phosphonester wurden vor Verwendung durch NMR-Spektren und CH Analyse auf Reinheit geprüft und destillativ gereinigt.

Die ^{1}H-NMR-Spektren wurden mit den Kernresonanzspektrometern A-60-A, T-60 und XL-100 der Fa. Varian bei 40° C aufgenommen, die ^{13}C-NMR-Spektren mit dem Gerät XL-100 (Varian). Als innerer Standard diente Tetramethylsilan (TMS). Die angegebenen Verschiebungswerte beziehen sich auf die δ-Skala. Als Abkürzungen werden verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett von Dubletts, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett.

Die IR-Spektren wurden mit den Geräten 237 und 257 der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen. Die C-H- bzw. N-H- Valenzschwingungen im Bereich zwischen 2760 - 3000 cm^{-1} besitzen nur geringen diagnostischen Wert, weil sehr viele organische Verbindungen solche Alkanreste aufweisen. Daher bleiben diese Schwingungen bei der Zusammenstellung der physikalischen Eigenschaften der Verbindungen unerwähnt.

Bei den Elementaranalysen wurden die N-Werte mit dem CHN-Analyzer der Fa. Hewlett-Packard und C- sowie H-Werte mit dem CH Analysator nach Salzer der Fa. Labormatic-Wösthoff ausgeführt.

Schwefel und Phosphor wurden nach der Schöniger-Methode bestimmt. Nach der Verbrennung im mit Sauerstoff begasten Kolben wird mit 20,0 ml Wasser der Platineinsatz und die Kolbenwandung abgespült; der Schwefel wird mit 0,01 M-Bariumperchloratlösung titriert, Thorin (Naphtarson) als Indikator. Phosphat

wird heiß (mindestens 80° C) in mit Urotropin gepufferter Lösung mit Ammonium-Cer(II)sulfat-Lösung titriert.
Die Schmelzpunkte wurden mit dem Linström-Gerät bestimmt und sind nicht korrigiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von in α-Stellung alkylierten Phosphonsäureestern mit α-halogenierten Ethern oder -Thioethern

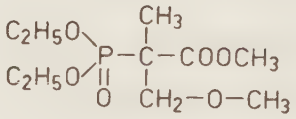
In einem mit Reinststickstoff gespülten, abgeflammten Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter, Thermometer, Gaseinleitungs- und Trockenrohr versehen ist, werden zu 200 ml abs. Ether 1 Äquivalent Natriumhydrid zugesetzt, dann tropft man den entsprechenden Phosphonester langsam hinzu. Die Carbanionbildung erfolgt auch mit metallischem Natrium oder Kalium, dauert aber entsprechend länger. Es ist zweckmäßig, wenn man dann als Lösungsmittel Dioxan wählt und in der Siedehitze arbeitet. Man läßt noch 1-2 Stunden rühren und prüft, ob sich alles Metall(hydrid) umgesetzt hat. Ganz langsam tropft man den frisch destillierten α-halogenierten Ether oder Thioether in äquivalenter Menge zu. Ein Temperaturanstieg bis zum Siedepunkt des Ethers sowie das Ausfällen von Natriumchlorid oder Kaliumchlorid zeigt die Reaktion an. Nach 2-4 Stunden Rührens bei Raumtemperatur läßt man das fein verteilte Natriumchlorid absitzen und dekantiert oder trennt über eine Fritte oder durch Zentrifugieren davon ab. Nach Abziehen

des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt einer Destillation im Feinvakuum unterworfen. Es empfiehlt sich eine schonende, doch stetige Destillation, denn bei zu hoher Badtemperatur oder langer Destillationszeit tritt Zersetzung ein. Um analysenreine Produkte zu bekommen, ist sorgfältiges Ausschließen von Luftfeuchtigkeit nötig. Ein Aufbewahren über Phosphorpentoxid unter Stickstoff, besser Argon, ist ratsam.

Das ausgefallene Metallhalogenid wurde nach Waschen und Trocknen auf den Chlorid-Gehalt untersucht. Die Titration nach Mohr ergab Werte um 93 % - 95 % Natriumchlorid.

Analog werden die α-halogenierten Thioether mit den Phosphonestern umgesetzt. Das ausgefallene Kaliumchlorid bzw. Natriumchlorid ist mit dem hygroskopischen Natrium- bzw. Kalium-Salz des Phosphonesters verunreinigt. Eine Chlorid-Bestimmung ergab Werte um 80 % Kaliumchlorid.

Methyl-1-(2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphonopropan) ether (36)



Es wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift verfahren.

Ansatz : 0,1 Mol

Ausbeute : 5,5 g (21 % d.Th.)
farbloses Öl, destilliert bei 10^{-2} Torr
aus einem Ölbad von 140 - 160° C

Analyse : $C_{10}H_{21}O_6P$ (268,25)

Ber. :	C 44,77	H 7,89	P 11,54
Gef. :	C 44,15	H 7,91	P 11,54

IR-Banden (Film):
1735 (C=O); 1440, 1390 (CH_2,CH_3); 1250 (PO); 1050, 1020 (P-O-Alkyl); 965, 790.

60 MHz - ^{1}H-NMR (CCl_4):

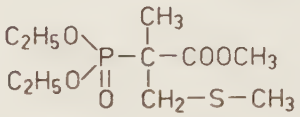
		CCl_4/C_6D_6 1:1
1,34	t (2-CH_3, J = 7 Hz)	1,21
1,45	d (C-CH_3, J_{PH} = 16,8 Hz)	1,62
3,33	s (-OCH_3)	3,32
3,74 ; 3,73	s ($COOCH_3$)	3,72 ; 3,71

H_B	3,66	d (J_{AB} = 9 Hz)	dd (J_{PH} = 6 Hz)	ABX-System ($-CH_2-$) in CCl_4/C_6D_6 teilweise verdeckt
H_A	4,05	d (J_{AB} = 9 Hz)	dd (J_{PH} = 6,5 Hz)	
	4,25	d (J_{PH} = 8,3 Hz)		4,20
		q (1-CH_2-, J = 7 Hz)		
	4,23	d (J_{PH} = 8,3 Hz)		4,17
		q (1-CH_2-, J = 7 Hz)		

100 MHz - ^{1}H-NMR ($CCl_4/CDCl_3$ 1:1):

				phosphorentkoppelt
	1,33	t (2-CH_3, J = 7,1 Hz)		t
	1,48	d (C-CH_3, J_{PH} = 16,4 Hz)		s
	3,34	s ($-OCH_3$)		s
	3,75	s ($COOCH_3$)		s
		ABX-System ($-CH_2$)		
H_B	3,55	d (J_{AB} = 8,7 Hz)	dd (J_{PH} = 8,5 Hz)	d
H_A	3,90	d (J_{AB} = 8,7 Hz)	dd (J_{PH} = 8,7 Hz)	d
	4,12	d (J_{PH} = 8,3 Hz)	q (1-CH_2, J = 7 Hz)	q
	4,15	d (J_{PH} = 8,3 Hz)	q (1-CH_2, J = 7 Hz)	q

Methyl-1-(2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphonopropan)sulfid (37)



Es wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift verfahren.

Ansatz : 0,1 Mol

Ausbeute: 4,5 g (16 % d.Th.)

farbloses, hygroskopisches Öl, destilliert bei 10^{-2} Torr aus einem Ölbad von 130 - 140° C

Analyse : $C_{10}H_{21}O_5PS$ (284,31)

Ber. :	C 42,24	H 7,45	S 11,28	P 10,89
Gef. :	C 42,28	H 7,45	S 10,79	P 10,69

IR-Banden (Film):

1725 (C=O); 1450, 1390 (CH_2,CH_3); 1250 (PO); 1160, 1100, 1050, 1020 (P-O-Alkyl); 960, 855, 780, 750

60 MHz - ^{1}H-NMR (CCl_4):

1,28 t (2-CH_3, J = 7 Hz)

1,40 d (-C-CH_3, J_{PH} = 15 Hz)

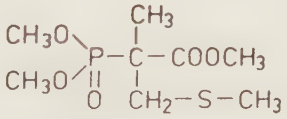
2,08 s (-S-CH_3)

H_B	2,62	d (J_{AB} = 14 Hz)	dd (J_{PH} = 6,6 Hz)	ABX-System ($-CH_2-$)
H_A	3,24	d (J_{AB} = 14 Hz)	dd (J_{PH} = 7,5 Hz)	
	3,65	s ($COOCH_3$)		
	4,03	d (J_{PH} = 8,3 Hz)	q ($1-CH_2-$, J = 7 Hz)	
	4,06	d (J_{PH} = 8,3 Hz)	q ($1-CH_2-$, J = 7 Hz)	

100 MHz - ^{1}H-NMR (CCl_4/C_6D_6 1:1):

				phosphorentkoppelt
	1,119	t ($-C-CH_3$, J = 7,1 Hz)		
	1,137	t ($-C-CH_3$, J = 7,1 Hz)		t
	1,66	d ($-C-CH_3$, J_{PH} = 15,1 Hz)		s
	1,92	s ($-S-CH_3$, J_{PH} = 0,7 Hz)		s
		ABX-System ($-CH_2-$)		
H_B	2,84	d (J_{AB} = 13,2 Hz)	dd (J_{PH} = 6,5 Hz)	d
H_A	3,50	d (J_{AB} = 13,3 Hz)	dd (J_{PH} = 7,0 Hz)	d
	3,518	s ($COOCH_3$)		s
	3,521	s ($COOCH_3$)		s
	3,97	d (J_{PH} = 8,5 Hz)	q ($1-CH_2$, J = 7,1 Hz)	q
	4,03	d (J_{PH} = 8,5 Hz)	q ($1-CH_2$, J = 7,1 Hz)	q

Methyl-1-(2-methoxicarbonyl-2-di-methylphosphonopropan)sulfid (38)



Es wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift verfahren.

Ansatz : 0,1 Mol

Ausbeute : 5,0 g (21% d.Th.)

farbloses Öl, hygroskopisch, destilliert aus einem Ölbad von 120 - 130° C

Analyse : $C_8H_{17}O_5PS$ (256,25)

Ber. :	C 37,50	H 6,63	S 12,51	P 12,73
Gef. :	C 38,33	H 6,95	S 12,79	P 12,37

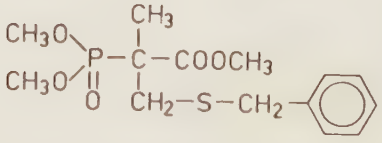
IR-Banden (Film):

1735 (C=O); 1245 (PO); 1045, 1025 (P-O-Alkyl); 960, 860, 780

60 MHz - ^{1}H-NMR (CCl_4):

	1,35	d ($-C-CH_3$, J_{PH} = 16 Hz)	
	2,10	s ($-S-CH_3$)	
H_B	2,80	d (J_{AB} = 13 Hz) dd (J_{PH} = 7 Hz)	ABX-System
H_A	3,32	d (J_{AB} = 13 Hz) dd (J_{PH} = 7 Hz)	($-CH_2-$)
	3,69	s ($COOCH_3$)	
	3,67	d ($-OCH_3$, J_{PH}= 11,2 Hz)	
	3,70	d ($-OCH_3$, J_{PH}= 11,2 Hz)	

Benzyl-1-(2-methoxicarbonyl-2-di-methylphosphonopropan)sulfid (39)



Es wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift verfahren.

Ansatz : 0,1 Mol

Ausbeute : 6,0 g (18 % d.Th.)
farbloses, leicht viskoses, zersetzliches Öl,
destilliert bei 10^{-2} Torr aus einem Ölbad
von 150 - 190° C

Analyse : $C_{14}H_{21}O_5PS$ (332,41)

Ber. :	C 50,59	H 6,37	S 9,64	P 9,32
Gef. :	C 49,52	H 6,81	S 9,24	P 9,05

IR-Banden (Film):

3040 (Ar-H), 1740 (C=O), 1625 (Ar-H), 1450, 1390, 1245 (P=O), 1165, 1105, 1045, 1020 (P-O-Alk.), 960, 855, 780

60 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (CCl_4):

1,28 d ($C-CH_3$, J_{PH} = 16 Hz)

H_B 2,60 d (J_{AB} = 13 Hz) dd (J_{PH} = 6,5 Hz)

H_A 3,20 d (J_{AB} = 13 Hz) dd (J_{PH} = 7,5 Hz)

} ABX-System ($-CH_2-$)

3,65 s ($-COOCH_3$)

3,62 d ($-O-CH_3$, J_{PH} = 11,2 Hz)

3,66 d ($-O-CH_3$, J_{PH} = 11,2 Hz)

3,75 s ($-S-CH_2-$)

7,21 s (C_6H_5-)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Gewinnung der ß-Amino-phosphonester

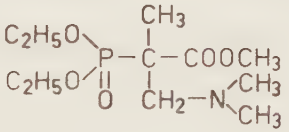
A. Durch Umsetzen mit Iminiumsalzen

In einen mit Reinststickstoff gespülten, abgeflammten Dreihalskolben, der mit Tropftrichter, Rührer, Thermometer, Gaseinleitungs- und Trockenrohr versehen ist, werden zu etwa 200 ml Acetonitril 1 Äquivalent - meist 0,1 Mol - Natriumhydrid zugesetzt, das zuvor vom anhaftenden Paraffin durch Waschen mit Benzin und Ether befreit worden war. Man tropft zunächst 1 Äquivalent des entsprechenden Phosphonesters zu. Nachdem das Natriumhydrid unter lebhafter Wasserstoffentwicklung mit dem Phosphonester reagiert hat, gibt man rasch das frisch bereitete α-halogenierte Amin in äquivalenter Menge zu. Ein mehr oder minder deutlicher Temperaturanstieg zeigt die Reaktion der Phosphonverbindung mit dem Iminiumsalz an. Nach eintägigem Rühren bei Raumtemperatur arbeitet man in der vorhin beschriebenen Weise auf. Häufig ist nach der destillativen Reinigung des Rohproduktes noch eine chemische Reinigung nötig:
Die Substanz wird in 2N Salzsäure aufgenommen und ausgeethert, wodurch evtl. vorhandene Ausgangsverbindung abgetrennt wird. Dann wird mit 5prozentiger Sodalösung alkalisiert, ausgeethert, der Ether über Kaliumcarbonat getrocknet und verjagt. Das so gereinigte Produkt liefert in vielen Fällen bessere Analysenergebnisse.
Die so erhaltenen hygroskopischen Basen werden am besten unter Inertgas aufbewahrt. Vor der Elementaranalyse ist Trocknen unter Vakuum in der Trockenpistole zweckmäßig.

B. Durch α-Aminoalkylierung nach Mannich

0,1 Mol der Komponenten - Phosphonester, Paraformaldehyd und sekundäres Amin - werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Wasserabscheider erhitzt. Als Lösungsmittel werden bis zu 100 ml trockenes Benzol verwendet. Ein Magnetrührer sorgt für gute Durchmischung der Komponenten. Der Fortgang der Reaktion läßt sich an der, am Wasserabscheider anfallenden Menge Wasser gut beobachten. Je nachdem wird zwischen 6 und 36 Stunden gekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotavapor wird das Rohprodukt durch mehrmalige Destillation gereinigt.
Bei manchen Verbindungen (z.B. bei 46, 73) läßt sich eine Reinigung auch durch Filtration über eine Säule mit bas. Aluminiumoxid (in Ether oder Dioxan), bei anderen (46, 54, 56) durch Ausschütteln anwenden.

1-Dimethylamino-2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphonopropan (46)



A.) Durch Umsetzung mit α-halogeniertem Amin

Ansatz : 0,15 Mol

Ausbeute : 25 g (59 % d.Th.)

farbloses, leicht viskoses Öl, destilliert bei 10^{-2} Torr aus einem Ölbad von 145° C

Analyse :	$C_{11}H_{24}NO_5P$	(281,29)			
Ber. :	C 46,97	H 8,60	N 4,98	P 11,00	
Gef. :	C 46,91	H 8,79	N 4,71	P 10,90	

B.) Nach Mannich

Ansatz : 0,1 Mol

Ausbeute: 57 %

destilliert bei 10^{-2} Torr aus einem Ölbad von 145° C

Analyse :	$C_{11}H_{24}NO_5P$	(281,29)			
Ber. :	C 46,97	H 8,60	N 4,98	P 11,00	
Gef. :	C 46,42	H 8,63	N 4,41	P 10,78	

IR-Banden (Film):

1725 (C=O); 1455, 1385 (CH_2,CH_3); 1250 (P=O); 1195, 1160, 1095; 1045, 1025 (P-O-Alkyl), 960, 865, 825, 785, 755

60 MHz - ^{1}H-NMR (CCl_4):

1,29 t (2-CH_3, J = 7 Hz)

1,39 d (-C-CH_3, J_{PH} = 16,8 Hz)

2,20 s (-N(CH_3)$_2$)

ABX-System ($-CH_2-$)

H_B	2,50	d (J_{AB} = 13 Hz)	dd (J_{PH} = 8,0 Hz)
H_A	3,02	d (J_{AB} = 13 Hz)	dd (J_{PH} = 5,8 Hz)

3,66;3,67 d ($COOCH_3$)

4,04 d (J_{PH} = 8,3 Hz) q (1-CH_2, J = 7 Hz)

4,06 d (J_{PH} = 8,3 Hz) q (1-CH_2, J = 7 Hz)

100 MHz - ^{1}H-NMR ($CCl_4/CDCl_3$ 1:1):

		phosphorentkoppelt
1,33	t (2-CH_3, J = 7 Hz)	t
1,50	d (1-CH_3, J_{PH} = 16,7 Hz)	s
2,26	s ($-N(CH_3)_2$)	s

ABX-System ($-CH_2-$)

H_B	2,65	d (J_{AB} = 13,2 Hz)	dd (J_{PH} = 8,2 Hz)	d
H_A	3,12	d (J_{AB} = 13,2 Hz)	dd (J_{PH} = 5,4 Hz)	d
	3,75	s ($COOCH_3$)		s
	4,12	d (J_{PH} = 8,1 Hz)	q (1-CH_2, J = 7,1 Hz)	q
	4,14	d (J_{PH} = 8,1 Hz)	q (1-CH_2, J = 7,1 Hz)	q

Das Rohprodukt und auch die unreinen Fraktionen des Destillates lassen sich chromatographisch an einer Säule von basischem Aluminiumoxid reinigen; Ether als mobile Phase. Als weitere Methode empfiehlt sich nach einer Destillation das Ausschütteln der Base im Alkalischen (pH- Optimum 9 - 11).

Salze

Die Base reagiert mit Pikrylsulfonsäure unter Salzbildung; mit überschüssigem Methyliodid entsteht das quartäre Ammoniumsalz.

Pikrylsulfonat (48):

5 mmol Pikrylsulfonsäuredihydrat (1,40 g) werden in möglichst wenig abs. Ethanol heiß gelöst und mit 5 mmol (1,4 g) der Base in 5 ml trockenem Benzol versetzt und sich selbst überlassen. Nach einigen Tagen ist die Lösung zu einer - stark mit Natriumpikrat und Natriumpikrylsulfonat [48] +) verunreinigten - Masse erstarrt. Durch mehrmaliges Waschen mit abs. Ethanol und abs. Ether läßt sich die Verunreinigung auswaschen. Zurück bleiben weißliche, kleine, rhomboide Kristallnadeln, beim langsamen Kristallisieren strahlenförmig vom Keimbildungszentrum auslaufend. Die Mutterlauge wird aufgearbeitet.

Ausbeute : 1,5 g (52 % d.Th.)

Schmp. : 104 - 105° C

Analyse : $C_{17}H_{27}N_4O_{14}PS$ (574,46)

Ber.:	C 35,54	H 4,74	N 9,75	P 5,39	S 5,58
Gef.	C 35,52	H 4,72	N 9,53	P 5,49	S 6,63 [68] ++)

Das Salz kristallisiert ohne Kristallwasser. Es löst sich in stark polaren Lösungsmitteln wie Wasser und Methanol, bedingt in Ethanol, und ist nicht hygroskopisch.

+) bedingt durch die Herstellung der Pikrylsulfonsäure

++) erhöht infolge Bildung nicht hydrolysierbarer Polyphosphorsäure

IR-Banden (KBr):

3045 (Ar-H); 1727, 1750 (C=O); 1605 (Ar-H); 1544 (NO_2); 1480, 1465, 1435, 1385; 1348 (NO_2), 1210, 1225, 1250, 1265 (P=O); 1150; 1115 (SO_3^-); 1065, 1040, 1025, 1015 (P-O-Alk.); 960, 895, 862, 825, 745, 728, 718, 630;

60 MHz- ^{1}H-NMR (CD_3NO_2):

1,42	t ($2\text{-}CH_3$, J = 7 Hz)	
1,84	d ($\text{-C-}CH_3$, J = 16,8 Hz)	
3,54	s ($\text{-N-}(CH_3)_3$)	
4,05;4,025	d ($\text{-COO}CH_3$)	
4,41	d (J_{PH} = 8,3 Hz)	q ($1\text{-}CH_2\text{-}$, J = 7 Hz)
4,43	d (J_{PH} = 8,3 Hz)	q ($1\text{-}CH_2\text{-}$, J = 7 Hz)

Das ABX-System wird durch beide Quartetts verdeckt.

Methoiodid (50):

10 mmol (2,81 g) der analysenreinen Base werden mit 40 mmol (5,67 g) Methyliodid versetzt. Man beobachtet eine gelbliche Trübung des Gemisches und über Nacht setzt Kristallisation ein. Nach Zugabe von ca. 5 ml Ether/Ethanol erhält man innerhalb einer halben Stunde einen voluminösen Niederschlag von länglichen, gelben Kristallnadeln. Nach dem Absaugen wäscht man mehrfach mit Ether und kristallisiert aus Ethanol um. Es resultieren farblose Kristalle. Aus der Mutterlauge lassen sich weitere Kristalle isolieren.

Ausbeute : 2,5 g (59 % d.Th.)

Schmp. : 129° C

Analyse : $C_{12}H_{27}J\ NO_5P$ (423,23)

Ber. :	C 34,05	H 6,43	N 3,31	P 7,31	J 29,98
Gef. :	C 34,28	H 6,70	N 3,17	P 7,82	J 29,73

Das Salz ist nicht hygroskopisch. Es löst sich in polaren Solventien.

IR-Banden (KBr):

1730 (C=O); 1483, 1417; 1268, 1242, 1221 (P=O); 1160, 1150, 1095; 1050, 1025, (P-O-Alk.), 965, 950, 928, 913, 878, 851, 785, 765, 743, 677;

60 MHz - ^{1}H-NMR ($CDNO_2$):

1,42 t ($2\text{-}CH_3$, J = 7 Hz)

1,84 d ($\text{-}C\text{-}CH_3\text{-}$, J = 16,8 Hz)

3,54 s ($\text{-}N\text{-}(CH_3)_3$)

4,03; 4,05 s ($COOCH_3$)

4,1 - 4,6 ABX-System, teilweise verdeckt

4,43 d (J_{PH} = 8,3 Hz) q ($1\text{-}CH_2\text{-}$, J = 7 Hz)

4,41 d (J_{PH} = 8,3 Hz) q ($1\text{-}CH_2\text{-}$, J = 7 Hz)

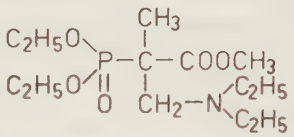
Verseifung von 46

1,4 g (5 mmol) werden mit 2 ml 4 N-Natronlauge und ca. 5 ml Ethanol unter Rückfluß gekocht. Bereits nach einer halben Stunde fällt ein weißes,kristallines Produkt an. Aus einer Mischung von Wasser/Ethanol wird zweimal umkristallisiert. Es bildet sich das Di-Natriumsalz des 1-Methoxicarbonylethyl-1-phosphonsäure-di-ethylesters (21) und nicht, wie erwartet, das Di-Natriumsalz des 1-Dimethylamino-2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphonopropan (46). Aus der Mutterlauge läßt sich Formaldehyd (Chromotropsäurereaktion) nachweisen.

Ausbeute	:	quantitativ		
Schmp.	:	360° C		
Analyse	:	$C_5H_9Na_2O_5P$	(226,07)	
Ber.	:	C 26,56	H 4,01	P 13,70
Gef.	:	C 26,51	H 4,01	P 12,79

Analog wurden nachfolgende Verbindungen unter Bildung des Ausgangsphosphonesters verseift.

1-Diethylamino-2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphonopropan (73)



Nach Mannich:

Man kocht 0,1 Mol der Komponenten mit ca. 100 ml Benzol 34 Stunden am Wasserabscheider. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotavapor erfolgt eine fraktionierte Destillation an der Ölpumpe. Man erhält eine farblose, klare, stark hygroskopische Flüssigkeit, die in Ethanol, Ether, Tetrachlorkohlenstoff und bedingt in Wasser löslich ist. Die Elementaranalyse liefert jedoch unbefriedigende Werte, die auch durch nachstehendes Reinigungsverfahren, wofür man bereits das Rohprodukt verwenden kann, kaum gebessert werden.

Säulenchromatographische Reinigung:

Etwa 7,5 g des gelb gefärbten Rohproduktes werden an einer Säule mit basischem Aluminiumoxid "Woelm" gereinigt. Die Säule hat 2 cm lichte Weite und ist mit einer Filterplatte G 1 und einem Absperrhahn versehen. Das Aluminiumoxid wird in 20 cm hoher Schicht eingefüllt. Ansonsten wird nach Ziffer 49 DAB 7 verfahren. Mit Ether bzw. Dioxan wird gewaschen. Dabei wird die Verunreinigung zunächst sichtbar am oberen Säulenende

adsorbiert, wandert jedoch allmählich durch die Säule hindurch. Daher darf man nicht zuviel nachwaschen. Das unten abgetropfte Eluat enthält die Base. Es wird, in zwei Fraktionen unterteilt, aufgefangen und untersucht. Es resultieren 4,5 g Produkt. Der zuerst aufgefangene Anteil ist der bessere (2,5 g Ausbeute).

Ansatz : 0,1 Mol

Ausbeute: 12 g (39 % d.Th.)
destilliert bei 10^{-2} Torr aus einem Ölbad
von 130 - 140° C

Analyse : $C_{13}H_{28}NO_5P$ (309,34)

Ber. :	C 50,47	H 9,12	N 4,52	P 10,01
Gef. :	C 48,70	H 8,79	N 4,01	P 10,15

IR-Banden (Film):

1730 (CO); 1450, 1380, 1245 (PO); 1192, 1155, 1090, 1045, 1020 (P-O-Alk.), 955, 845, 785, 760

60 MHz - ^{1}H-NMR (CCl_4):

0,95 t (2-N-CH_2-$\underline{CH_3}$, J = 7 Hz)

1,35 t (2-CH_3, J = 7 Hz)

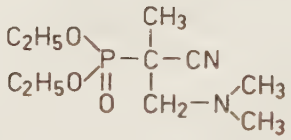
1,41 d (-C-CH_3, J_{PH} = 16,8 Hz)

2,53 q (2-N-$\underline{CH_2}$-CH_3, J = 7 Hz)

ABX-System (CH_2-)

H_B	2,65	d	(J_{AB} = 13 Hz)	dd (J_{PH} = 8 Hz)
H_A	3,33	d	(J_{AB} = 13 Hz)	dd (J_{PH} = 6 Hz)
	3,66	s	($COOCH_3$)	
	4,30	d	(J_{PH} = 8,3 Hz)	q (1-CH_2-, J = 7 Hz)
	4,32	d	(J_{PH} = 8,3 Hz)	q (1-CH_2-, J = 7 Hz)

1-Dimethylamino-2-cyano-2-di-ethylphosphonopropan (74)



Nach Mannich:

Hier werden zunächst 0,1 Mol Paraformaldehyd und 0,1 Mol Aminkomponente im Eisbad gemischt und nach ca. 10 Minuten zum auf 60° C vorgewärmten Phosphonester zugegeben. Als Aminkomponente wählte ich eine 40prozentige wäßrige Dimethylaminlösung, als Lösungsmittel etwa 100 ml ungetrocknetes Benzol. Nach 35stündigem Erhitzen am Wasserabscheider wurde das Lösungsmittel weitgehend abgezogen und das Rohprodukt (33 g) einer zweimaligen fraktionierten Destillation unterworfen. Alsdann folgte eine Extraktion der Base mit Ether im Alkalischen (vgl. S.100) und eine weitere Destillation an der

Ölpumpe. Die so erhaltene hygroskopische Base wurde vorzugsweise in der evakuierten Trockenpistole über festem Kaliumhydroxid bzw. Siccapent® aufbewahrt. Die Substanz ist u.a. löslich in Alkohol, Ether, Tetrachlorkohlenstoff.

Ansatz : 0,1 Mol

Ausbeute: 4,0 g (16 % d.Th.)
farblose, hygroskopische Flüssigkeit, destilliert bei 10^{-2} Torr aus einem Ölbad von 130° C

Analyse : $C_{10}H_{21}N_2O_3P$ (248,26)

Ber. :	C 48,38	H 8,52	N 11,28	P 12,47
Gef. :	C 47,75	H 8,77	N 10,80	P 12,42

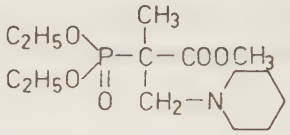
IR-Banden (Film):

2220 (CN); 1455, 1385, 1365; 1250 (PO); 1150, 1090, 1020 (P-O-Alk.); 965, 870, 810, 785, 745

100 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (d-C_6H_6):

			phosphorentkoppelt
	1,057; 1,086	t (2-CH_3, J = 7 Hz)	2 t
	1,49	d (-C-CH_3, J_{PH} = 16,4 Hz)	s
	2,21	s (N-$(CH_3)_2$)	s
		ABX-System (CH_2-)	
H_B	2,51	d (J_{AB} = 13,6 Hz) dd (J_{PH} = 8,6 Hz)	d
H_A	2,86	d (J_{AB} = 13,6 Hz) dd (J_{PH} = 5,4 Hz)	d
	3,94	d (J_{AB} = 8,2 Hz) q (1-CH_2, J_{PH}=7 Hz)	q
	3,99	d (J_{AB} = 8,2 Hz) q (1-CH_2, J_{PH}=7 Hz)	q

1-Piperidino-2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphonopropan (54)



A) Durch Umsetzen mit α-halogeniertem Amin

Man verfährt nach der Vorschrift auf S. 100 und läßt ca. 12 Stunden kalt rühren. Das Abtrennen des sich bildenden Natriumchlorids und des nicht umgesetzten Carbiminiumsalzes bereitet Schwierigkeiten. Deshalb wird das Zentrifugat bzw. Filtrat (G3-Fritte) zwecks Ausflockung genannter Stoffe mit Ether versetzt und nochmals abgenutscht. Nach Abziehen des Ethers wird das Rohprodukt der Destillation im Feinvakuum unterzogen. Wegen des starken Rücklaufes bei der Destillation erweist sich ein Ummanteln der Apparatur mit Isolierschaumstoff als notwendig. Man erhält eine farblose, hygroskopische Flüssigkeit.

Ansatz : 0,1 Mol

Ausbeute: 18,0 g (59 % d.Th.)
destilliert bei 10^{-2} Torr aus einem Ölbad
von 140 - 147° C

Analyse : $C_{14}H_{28}NO_5P$ (321,35)

Ber. :	C 52,33	H 8,78	N 4,35	P 9,63
Gef. :	C 52,50	H 8,76	N 4,37	P 9,84

B) Nach Mannich

Es wird nach Vorschrift S.101 verfahren. Man kocht etwa 20 Stunden am Wasserabscheider und destilliert an der Ölpumpe. Es verbleibt ein nicht destillierbarer, teerartiger Rückstand von etwa 5 g. Um ein sauberes Produkt zu bekommen, wird die Base mit kaltem Ether im Alkalischen extrahiert.

Ansatz : 0,1 Mol

Ausbeute: 13,5 g (42 % d.Th.)
destilliert bei 10^{-2} Torr aus einem Ölbad von 150 - 160° C

Analyse : $C_{14}H_{28}NO_5P$ (321,35)

Ber. :	C 52,33	H 8,76	N 4,36	P 9,63
Gef. :	C 51,88	H 8,86	N 4,31	P 9,84

IR-Banden (Film):

1732 (C=O), 1455, 1440, 1385, 1312, 1248 (P=O), 1210, 1200, 1158, 1088, 1045, 1020 (P-O-Alk.), 958, 860, 840, 785, 770, 705

60 MHz - ^{1}H-NMR (CCl_4):

1,20 - 1,65 m ($2\text{-}CH_3$, $1\text{-}C\text{-}CH_3$, $3\text{-}CH_2$-, heterozykl.)

2,40 m ($2\text{-}CH_2$-, heterozykl.)

ABX-System ($-CH_2-$)

H_B	2,58	d	(J_{AB} = 13 Hz)	dd	(J_{PH}= 8 Hz)
H_A	3,08	d	(J_{AB} = 13 Hz)	dd	(J_{PH} = 6 Hz)

	3,70	s	($COOCH_3$)		
	4,06	d	(J_{PH} = 8,3 Hz)	q	(1-CH_2-, J = 7 Hz)
	4,08	d	(J_{PH} = 8,3 Hz)	q	(1-CH_2-, J = 7 Hz)

Pikrylsulfonat (55) : 0,56 g Pikrylsulfonsäuredihydrat (2 mmol) werden in wenig abs. Ethanol heiß gelöst und mit 0,7 g der Base (2 mmol) in wenig getr. Benzol versetzt. Erst nach einigen Wochen beginnt eine langsame Kristallisation, die zu tiefgelben Kristallen führt. Nach mehrmaligem Waschen mit Alkohol und Ether erhält man weißliche Kristalle.

Ausbeute : 550 mg (90 % d.Th.)

Schmp. : 145 - 146° C

Analyse : $C_{20}H_{31}N_4O_{14}PS$ (614,52)

Ber.	:	C 39,09	H 5,08	N 9,11	P 5,08	S 5,04
Gef.	:	C 39,01	H 5,05	N 8,84	P 4,52	S 6,35 [68]

Das Salz löst sich in stark polaren Solventien. Es ist nicht hygroskopisch.

IR-Banden (Film):

3045 (Ar-H), 1720 (C=O), 1605 (Ar-H), 1545 (NO_2), 1475, 1440, 1385, 1358, 1345 (NO_2), 1250 (P=O), 1150, 1140 (NO_2), 1035, 1015 (P-O-Alk.), 960, 910, 850, 750, 720

60 MHz - ^{1}H-NMR (CH_3NO_2):

1,34 t ($2\text{-}CH_3$, J = 7 Hz)

1,53 d ($\text{-C-}CH_3$, J_{PH} = 16 Hz)

1,80 m ($3\text{-}CH_2\text{-}$, heterozykl.)

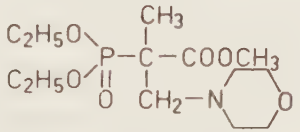
3,60 m ($2\text{-}CH_2\text{-}$, heterozykl.)

3,82 s ($COOCH_3$)

4,20 d (J_{PH} = 8 Hz) q ($1\text{-}CH_2\text{-}$, J = 7 Hz)

4,25 d (J_{PH} = 8 Hz) q ($1\text{-}CH_2\text{-}$, J = 7 Hz)

1-Morpholino-2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphonopropan (56)



A) Durch Umsetzen mit ∝-halogeniertem Amin

Es wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift verfahren. Das ∝-halogenierte Amin reagiert schlecht. Auch nach 40stündigem Rühren geht nur wenig in die Reaktion ein. Entsprechend gering ist die Ausbeute. Führt man die Reaktion in der Wärme (70° C) durch, so erhöht sich die Ausbeute nur unwesentlich. Während der Destillation tritt geringfügig Polymerisation ein.

Dadurch entstehen weitere Ausbeuteverluste. Man erhält eine farblose, hygroskopische Flüssigkeit. Nach der Destillation wird die Apparatur mit Schutzgas belüftet.

Ansatz : 0,05 Mol

Ausbeute: 2,5 g (16 % d.Th.)
farbloses, leicht viskoses Öl, destilliert bei 10^{-2} Torr aus einem Ölbad von 130 - 150° C

Analyse : $C_{13}H_{26}NO_6P$ (323,3)

Ber. :	C 48,29	H 8,11	N 4,33	P 9,58
Gef. :	C 48,58	H 8,28	N 4,28	P 9,62

B) Nach Mannich

Es werden zunächst Aldehyd und Aminkomponente (Morpholin) im Eisbad gemischt und dann zum auf 60° C vorgewärmten Phosphonester gegeben, 100 ml Benzol als Lösungsmittel. Am Wasserabscheider wird 26 Stunden gekocht; es scheiden sich 3 ml Wasser ab. Die Mischung färbt sich während des Kochens dunkel. Nach Abziehen des Benzols am Rotavapor wird an der Ölpumpe destilliert. Die erhaltene Base wird im Alkalischen mit kaltem Ether extrahiert.

Ansatz : 0,1 Mol

Ausbeute: 10,0 g (31 % d.Th.)
destilliert bei 10^{-2} Torr aus einem Ölbad von 115° C

Analyse : $C_{13}H_{26}NO_6P$ (323,3)

Ber. :	C 48,29	H 8,11	N 4,33	P 9,58
Gef. :	C 47,98	H 8,24	N 4,37	P 9,25

IR-Banden (Film):

1730 (C=O), 1450, 1405, 1345, 1272, 1248 (P=O), 1190, 1140, 1105, 1060, 1040 (P-O-Alk.), 1008, 955, 895, 860, 785

60 MHz - ^{1}H-NMR (CCl_4):

1,30 t ($2\text{-}CH_3$, J = 7 Hz)

1,38 d ($\text{-C-}CH_3$, J_{PH} = 16,8 Hz)

2,45 m ($2\text{-}CH_2$, heterozykl.)

H_B 2,65 d (J_{AB} = 14 Hz) dd (J_{PH} = 8 Hz)

H_A 3,2 d (J_{AB} = 14 Hz) dd (J_{PH} = 7 Hz)

} ABX-System ($\text{-}CH_2\text{-}$)

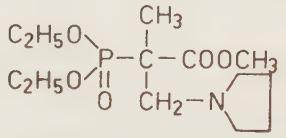
3,60 m ($2\text{-}CH_2$, heterozykl.)

3,68 s ($COOCH_3$)

4,08 d (J_{PH} = 8,3 Hz) q ($1\text{-}CH_2$, J = 7 Hz)

4,10 d (J_{PH} = 8,3 Hz) q ($1\text{-}CH_2$, J = 7 Hz)

1-Pyrrolidino-2-methoxicarbonyl-2-di-ethylphosphonopropan (58)



A) Durch Umsetzung mit α-halogeniertem Amin

Es wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift verfahren mit dem Unterschied, daß das Carbanion des Phosphonesters zum -halogenierten Amin getropft wird. Das sich bildende Natriumchlorid wird durch eine G 3 -Fritte abgetrennt. Die fraktionierte Destillation an der Ölpumpe liefert ein gelbliches, leicht viskoses Öl. Die Apparatur wird nach Beendigung der Destillation mit Inertgas belüftet.
Nach der Destillation erfolgt eine weitere Reinigung durch Ausschütteln mit Ether.

Ansatz : 0,05 Mol

Ausbeute: 7,0 g (45 % d.Th.)

$Kp_{0,05}$: 90° C

Analyse : $C_{13}H_{26}NO_5P$ (307,32)

Ber. :	C 50,81	H 8,53	N 4,56	P 10,07
Gef. :	C 50,28	H 8,67	N 4,85	P 10,63

B) Nach Mannich

Die Aminkomponente (Pyrrolidin) wird zunächst im Eisbad mit Paraformaldehyd gemischt und dann zum auf 60° C vorgewärmten Phosphonester hinzugegeben. Nach 8 Stunden Kochen am Wasserabscheider wird das Rohprodukt mit Kaliumkarbonat gesättigt, über Nacht stehen gelassen und zentrifugiert.

Ansatz : 0,1 Mol

Ausbeute: quantitativ, 28 g

Analyse : $C_{13}H_{26}NO_5P$ (307,32)

Ber. :	C 50,81	H 8,53	N 4,56	P 10,07
Gef. :	C 51,08	H 8,56	N 4,55	P 9,82

IR-Banden (Film):

1735 (C=O), 1455, 1430, 1385, 1340, 1315, 1250 (P=O), 1160, 1085, 1045, 1020 (P-O-Alk.), 955, 860, 785, 725

60 MHz - ^{1}H-NMR (CCl_4):

1,20 t ($2\text{-}CH_3$, J = 7 Hz)

1,35 d ($\text{-}C\text{-}CH_3$, J = 16 Hz)

1,45 m (heterozykl. 4 H)

2,45 m (heterozykl. 4 H)

ABX-System ($-CH_2-$)

H_B	etwa 2,5	(von Pyrrolidinprotonen teilweise verdeckt)			
H_A	3,07	d	(J_{AB} = 14 Hz)	dd	(J_{PH} = 6,5 Hz)
	3,72	s	($COOCH_3$)		
	4,08	d	(J_{PH} = 8,3 Hz)	q	(1-CH_2-, J = 7 Hz)
	4,12	d	(J_{PH} = 8,3 Hz)	q	(1-CH_2-, J = 7 Hz)

Literaturverzeichnis

1) M.I. Kabacnik, T.J. Medved, N.M. Djatlova, O.G. Arcinova und M.W. Rudomino, Fortschr. Chem. UdSSR 37, 1161 (1968)

2) J.B. Melchior, O. Kliotze und J.M. Klotz, J. biol. Chem. 189, 411 (1951)

3) K.A. Petrov, V.A. Chauzov und T.S. Erokhina, Russ. Chem. Rev. 43, 996f (1974)

4) K. Sasse, in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. XII/1, S. 348ff, Thieme, Stuttgart 1963

5) nach Lit. 4) S. 433; C 1906 II 1639; C 1910 II 453

6) H. Krauch und W. Kunz, Namensreaktion der organischen Chemie 2. Aufl., S. 18 Dr. Hüthig, Heidelberg 1962

7) A.N. Pudovik und G.E. Yastrebova, Russ. Chem. Rev. 39, 562ff (1970)

8) A. Simon und W. Schulze, Chem. Ber. 94, 3251 (1961); nach Lit. 4) S. 433ff

9) A.E. Arbuzov und A.A. Dunin, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 291 (1927)

10) F. Challenger und I.F. Wilkinson, J. Chem. Soc. 125, 2675 (1924)

11) L. Horner, H. Hoffmann und H.G. Wippel, Chem. Ber. 91, 61 (1958)

12) A.V. Dombrovskii und G.V. Grinev, Ukr.Khim. Zh. 34, 171 (1968); C.A. 69, 73772 (1968)

13) O. Günther, Diss. Marburg, (1973)

14) A.N. Pudovik, G.E. Yastrebova und V.I. Nikitina, Zh. Ova. Khim. 38, 300 (1968) nach Lit. 7)

15) A.E. Arbuzov und A.A. Dunin, Zh. Russ. Fiz. Khim., Ova. 46, 295 (1914)

16) P. Nylen, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 1119 (1926) und Lit. 28)

17) N.D. Dawson und A. Burger, J. Am. Chem. Soc. 74, 5312 (1952)

18) BASF (Erf. W. Stilz und H. Pommer), D.B.P. 1.108.208; [C.A. 56, 11422 (1962)]

19) A.E. Arbuzov und A.I. Razumov, Zh. Ova. Khim., 47, 835 (1934)

20) A.I. Razumov und N. Petrov, Tr Kazan. Khim. Tekhnol. Inst. 10, 351 (1946)

21) W. Perkow, Chem. Ber. 87, 755 (1954)

22) A.N. Pudovik, Dokl. Akad. Nauk SSSR, 105, 735 (1955)

23) A.N. Pudovik und N.M. Lebedeva, Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 101, 889 (1955)

24) J.F. Allen und O.H. Jonson, J. Am. Chem. Soc. 77, 2871 (1955)

25) N. Kreutzkamp und H. Kayser, Chem. Ber. 89, 1614 (1956)

26) W. Perkow, E.W. Krockow und K. Knoevenagel, Chem. Ber. 88, 662 (1955)

27) vgl. Literaturhinweis 15 - 19 G.M. Kosolapoff, J. Am. Chem. Soc. 68, 1103 (1946)

28) P. Nylen, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1023 (1924)

29) A.E. Arbuzov und G. Kamai,
J. Gen. Chem. USSR 17, 2149 (1947);
C.A. 42, 4523 (1948)

30) nach Lit. 4), S. 451; C.A. 23, 4443 (1929)

31) A.E. Arbuzov, Zh. Russ. Fiz. Khim. Ova. 59, 239 (1927)

32) A.E. Arbuzov und A.I. Razumov,
Zh. Russ. Fiz. Khim. Ova. 61, 623 (1929)

33) G.M. Kosolapoff und J.S. Powell,
J. Am. Soc. 72, 4198 (1950)

34) H.W. Coover jr., M.A. Mc Call und J.B. Dickey,
J. Am. Chem. Soc. 79, 1965 (1957)

35) W.E. Harding und Chung-Ye Tseng,
J. Org. Chem. 40, 932 (1975)

36) E. Fluck, Die kernmagnetische Resonanz und ihre Anwendung
in der anorganischen Chemie, S. 170, Springer, Berlin (1963);
H. Suhr, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der
organischen Chemie, S. 119, Springer, Berlin (1965)

37) J.J. Dunand, A. Rousseau und P. Servoz-Gavin,
C. R., Acad. Sci. Paris, Ser. A, B 262 B (7) S. 515 (1966);
C. A. 66, 54880 (t) (1967)

38) W. Bähr und H. Theobald, Organische Stereochemie,
S. 15, 27, 79, Springer, Berlin (1973)

39) L.J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution,
S. 235, Steinkopff, Darmstadt (1966)

40) M. Kirilov und G. Petrov, Chem. Ber. 100, 3139 (1967)

41) Farbwerke Hoechst (Erf. H. Böhme und E. Mundlos),
D.B.P. 951269 (1954) [C. 1957, 10335]

42) J.P. Mason und M. Zief, J. Org. Chem. 8, 1 (1943)

43) C. Mannich und Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 355 (1937)

44) R. Robinson und Mitarb., J. Chem. Soc. (London) 1937, 53

45) H. Hellmann, Angew. Chem. 65, 473 (1953)

46) H. Böhme und H.- G. Greve, Chem. Ber. 85, 409 (1952)

47) H. Böhme, Ber. dtsch. Chem. Ges. 70, 379 (1937)

48) C. Willgerodt, J. Prakt. Chem. 31, 117 (1885)

49) B. Reichert, Die Mannich-Reaktion, 1. Aufl., Springer, Berlin 1959

50) H. Hellmann und G. Opitz, α-Amino-alkylierung, 1. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1960

51) M. Tramontini, Synthesis, 703-775 (1973)

52) E.K. Fields, J. Am. Chem. Soc. 74, 1528 (1952)

53) K. Prajer und J. Rachon, Z. Chem. 15, 209 ff (1975) dort weitere Literaturangaben; M. J. Kabacnik und T.J. Medved, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 868 (1953)

54) S. Hünig und O. Boes, Liebigs Ann. Chem. 579, 28 (1953)

55) H. Kuhn und O. Stein, Ber. dtsch. Chem. Ges. 70, 567 (1935)

56) C.R. Noller und V. Baliah, J. Am. Chem. Soc. 70, 3853 (1948)

57) A. Dornow und Mitarb., Liebigs Ann. Chem. 594, 191 (1955)

58) K. Issleib und R. Hannig, Z. Chem. 16, 150 (1976)

59) L. Henry, Ber. dtsch. Chem. Ges. 26, IV 934 (1893); C. 1893 II, 644

60) R.H. Harradece und F. Lions, J. Proc. Roy. Soc. New South Wales 73, 22 (1939); C.A. 33, 7799 (1939)

61) J.v.Braun und E. Röver, Ber. dtsch. Chem. Ges. 36, 1196 (1903); E. Schmidt und P. Köhler, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharm. Ges. 240, 238 (1902)

62) W. Reppe et al., Liebigs Ann. Chem. 596, 149 (1955)

63) H. Böhme und N. Kreutzkamp, Sitzungsber. Ges. z. Beförderung ges. Naturwiss. Marburg 76, Heft 1 (1953)

64) H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960)

65) H. Roth, E. Heuser et al., in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. II, S. 456, Thieme, Stuttgart 1953

66) J.C. Poggendorf, Biographisch-literarisches Handwörterbuch zur Geschichte der exakten Wissenschaften, Bd. IV, S. 1006 f, J.A.Barth, Leipzig 1904

67) J.C. Poggendorf, Biographisch-literarisches Handwörterbuch der exakten Naturwissenschaften, Bd. VII b, Teil 1: A-B, S. 106 ff, Akademie, Berlin 1967

68) M. Hilp, Vortrag auf der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, München 1975

Lebenslauf

29. 5. 1947	Geboren in Fulda als Sohn des Oberstudienrates und Leiter des Institutes für Kolloidkunde (Poppenhausen/ Rhön) Dr. phil. Ferdinand Josef Lauer und seiner Ehefrau, der Studienassessorin Marie-Luise Lauer, geb. Loskyll.
1953 - 1957	Besuch der Volksschule in Poppenhausen
1957 - 1966	Besuch des Domgymnasiums in Fulda
15. 2. 1966	Reifezeugnis
ab SS 1966	"Studium Generale" am Leibniz-Kolleg der Universität Tübingen; gleichzeitige Immatrikulation für das Fach Chemie
1.10.1967-1.10.1969	Apothekerpraktikum in der Schloß-Apotheke Hirrlingen, Kr. Tübingen, und in der Apotheke der Städtischen Krankenanstalten Düsseldorf
11. 9. 1969	Zeugnis über die Pharmazeutische Vorprüfung
ab WS 1969/70	Pharmaziestudium an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
4. 5. 1972	Pharmazeutisches Staatsexamen
ab WS 1972/73	Fortgeschrittenen-Praktikum am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität in Marburg
seit April 1973	Doktorand bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme
30. 5. 1973	Approbation als Apotheker
26. 7. 1974	Heirat mit der Lehrerin Edith Schmitz
WS 1974/75	Lebensmittelchemisches Praktikum an der Universität Münster
ab 1. 4. 1975	Fortführung der Promotion in Marburg; wissenschaftlicher Angestellter
25. 2. 1976	Geburt unseres Sohnes Matthias

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

Acker, Berckemeyer, Böhme, Bornmann, Bues, Ebel, Eckert, Friedrich, Groebel, Hartke, Kemper, Kreutzberger, Krüger, List, Meyer z. Reckendorf, Müller, Reisch, Rücker, Rüdorff, Schaefer, Schmitz, Schulte, Seher, Thier.